



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade de aveiro
theoria poiesis praxis

Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar de Lisboa Occidental

**Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica**

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Tiago José Ferreira dos Reis Souto

Fevereiro de 2021



Coordenação de Estudos Clínicos no Centro Hospitalar de Lisboa Occidental

**Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica**

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Tiago José Ferreira dos Reis Souto

**Orientação:
Doutora Sara Maia**

Técnica Superior com Doutoramento da Faculdade de Ciências Médicas da UNL
Professora Doutora Nélia Gouveia
Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Fevereiro de 2021

Resumo

No âmbito da conclusão do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, optou-se pela realização de um estágio, de forma a se poder consolidar e colocar também em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado.

Este estágio decorreu ao abrigo da NOVA CRU, a unidade de ensaios clínicos da Universidade NOVA de Lisboa. No entanto, o estágio decorreu no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E., uma vez que este teve em foco as atividades de coordenação de estudos clínicos.

Serve então o presente relatório para descrever as atividades realizadas ao longo do estágio e desenvolver sumariamente um tema relacionado com a investigação clínica. Assim, o corpo do relatório encontra-se dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo abrange, desde uma contextualização sobre as instituições de acolhimento e o trabalho desenvolvido pelas mesmas, até à descrição das atividades realizadas durante o estágio, sendo aqui feita uma abordagem dividida pelas diferentes vertentes da investigação clínica. O segundo capítulo foca-se no enquadramento teórico sobre unidades de ensaios clínicos de fases I e II e a sua importância, e os aspetos necessários para a implementação deste tipo de ensaios em unidades hospitalares portuguesas.

Por fim, é feito um balanço global sobre o estágio e são indicados alguns aspetos a implementar, relacionados com o tema abordado no segundo capítulo, tendo em conta a experiência no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Abstract

In order to complete the Management of Clinical Research Master, an internship was chosen, in order to reinforce and practice the knowledge gained during the Master.

This internship was done in NOVA CRU, the clinical trial unit of *Universidade NOVA de Lisboa*. However, the internship took place at *Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.*, since it was focused on clinical research coordination activities.

This report describes the internship activities and a briefly review about a topic related with clinical research. The report's body is divided into two chapters. The first one covers, since the contextualization about the host institutions and the work developed by them, to the description of the activities carried out during the internship, where an approach is made divided by the different strands of clinical research. The second chapter is focused on the theoretical framework about phase I and II clinical trials units and its importance, and the necessary aspects to implement this type of trials at portuguese hospital units.

Lastly, it's made a global assessment of the internship and are pointed some aspects to implement, related with the topic approached in the second chapter, based on the experience at *Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental*.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer às minhas duas orientadoras, a Prof. Nélia Gouveia e a Doutora Sara Maia, que me guiaram ao longo deste estágio e na elaboração deste relatório. Um agradecimento especial à Sara, que me acompanhou constantemente no CHLO, por todos os conselhos e ensinamentos que me deu, e pela relação de amizade e à vontade que me proporcionou, que tanto facilitaram o trabalho.

Em igual destaque, gostaria de agradecer também à minha família, que me acompanhou ao longo de toda esta jornada e que, num ou noutro momento, foram deixando palavras e gestos de motivação. Especialmente aos meus pais e ao meu irmão, que foram quem acompanhou de mais perto todo o meu percurso e quem me incentivou sempre.

Agradeço também àquela família que eu escolhi. A todos os meus amigos que de alguma forma me ajudaram a concluir esta etapa, o meu muito obrigado, principalmente àqueles que, nesta fase final, estiveram sempre prontos a dar uma palavra de motivação, que permitiu chegar até aqui! Um agradecimento especial aos meus amigos de Coimbra, que são como uma verdadeira família e aos meus colegas de casa, que acompanharam na primeira pessoa a redação deste relatório sem nunca me deixar desmotivar.

Por fim, agradecer a todos aqueles com quem me cruzei ao longo do meu estágio, especialmente às pessoas do Departamento de Investigação Clínica do CHLO, com quem aprendi sempre mais um pouco, e a todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste Mestrado, e assim para a conclusão do mesmo.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	7
Introdução	9
Capítulo I – Coordenação de Estudos Clínicos no CHLO	11
1. Instituições de acolhimento	11
2. Investigação Clínica no CHLO	12
2.1. Organização do Departamento de Investigação Clínica	12
2.2. A Equipa de Coordenação na Investigação Clínica do CHLO	13
3. Coordenação de Estudos.....	14
3.1. Plano de Atividades	14
3.2. Atividades Desenvolvidas	14
Capítulo II – Unidades de Ensaio Clínicos de Fases I e II: Aspetos Necessários ao Desenvolvimento de Condições para a Implementação de Ensaio de Fases I e II em Unidades Hospitalares Portuguesas	48
1. Objetivos dos Ensaio Clínicos de Fase I	48
2. Objetivos dos Ensaio Clínicos de Fase II	49
3. Aspetos Necessários à Implementação de Ensaio de Fases I e II.....	50
4. Visão sobre a Realidade Portuguesa e a Importância da Implementação de Ensaio de Fases I e II em Portugal	55
Discussão Geral	60
Conclusão	65
Bibliografia	66
Anexos	67

Lista de Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral
CA – Conselho de Administração
CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES – Comissão de Ética para a Saúde
CHLO – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
COV – *Close Out Visit*
CRA – *Clinical Research Associate*
CRF – *Case Report Form*
CRO – *Contract Research Organization*
CV – *Curriculum vitae*
DBL – *Data Base Lock*
DIC – Departamento de Investigação Clínica
EC – Ensaio Clínico
ECRIN – *European Clinical Research Infrastructure Network*
EMA – *European Medicines Agency*
FCI – Formulário de Consentimento Informado
GCP – *Good Clinical Practices*
HEM – Hospital de Egas Moniz
HSC – Hospital de Santa Cruz
HSFX – Hospital de São Francisco Xavier
IP – Intervenção de Procedimentos
IPO – Instituto Português de Oncologia
ISF – *Investigator Site File*
MEGIC – Mestrado em Gestão da Investigação Clínica
NMS | FCM – NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa
NOVA CRU – NOVA *Clinical Research Unit*
PK/PD – Farmacocinética e Farmacodinâmica
PtCRIN – *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*
SAE – *Serious Adverse Event*
SI – Sem Intervenção
SIV – *Site Initiation Visit*

SOP – Standard Operating Procedures

Introdução

Com o objetivo de concluir o ciclo de estudos no Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), foi realizado um estágio em coordenação de estudos clínicos, que permitiu aprofundar e colocar em prática conhecimentos e *skills* que foram adquiridos ao longo do Mestrado. Em forma de resumo e de conclusão, é apresentado este relatório, que espelha as atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Este estágio foi realizado ao abrigo da NOVA *Clinical Research Unit* (NOVA CRU), a unidade de ensaios clínicos da Universidade NOVA de Lisboa, e decorreu fisicamente no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. (CHLO), onde foram acompanhados vários estudos clínicos aí a decorrer. O estágio teve a duração de 568 horas e decorreu durante 71 dias, entre 23 de setembro de 2019 e 9 de março de 2020, sendo que, grande parte do tempo foi alocado a atividades no Hospital de Egas Moniz (HEM), onde foi possível contactar com todos os Serviços onde havia estudos a decorrer, tendo havido um maior foco nos Serviços de Neurologia, Reumatologia e Gastrenterologia. Este estágio decorreu sob a orientação da Doutora Sara Maia, Coordenadora responsável pela equipa de coordenação no CHLO, e da Professora Doutora Nélia Gouveia, CEO da NOVA CRU e Coordenadora do MEGIC.

O principal objetivo deste estágio passou pela descoberta do mundo real da investigação clínica numa unidade hospitalar, tendo em foco o papel de um Coordenador de Estudos Clínicos, através do acompanhamento e desenvolvimento de atividades de coordenação de estudos clínicos, de modo a conhecer, não só as dinâmicas no desempenho destas mesmas funções, como também as dinâmicas existentes dentro de cada equipa de investigação.

As razões para a escolha de um estágio, em detrimento de um projeto ou tese, prenderam-se muito com a necessidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos até aí, e com a vontade de conhecer o mundo do trabalho, para ter a oportunidade de contactar e lidar com situações que apenas a prática consegue proporcionar e, assim, se começar também a ganhar experiência. A escolha da área da coordenação de estudos clínicos aconteceu devido ao facto de, nessa altura, aparentar ser a área que mais condizia com as perspetivas em mente, por toda a dinâmica que parecia ter e pela riqueza de conhecimentos

práticos que parecia ser possível desenvolver. Aparências essas que mais tarde se vieram a confirmar.

Já a escolha do tema das unidades de ensaios clínicos de fases I e II é devida a vários fatores. Entre eles, o grande interesse científico que lhes é intrínseco, uma vez que assumem uma grande importância no desenvolvimento de qualquer fármaco, pois são o ponto de partida dos ensaios clínicos, fornecendo dados sobre segurança e eficácia que permitem definir se os fármacos em estudo devem passar aos ensaios de fase III, já numa população mais alargada.¹ Além do interesse científico, pesa também o grande interesse para os doentes que participam nesses ensaios. Os ensaios de fase I, que são realizados em doentes, significam muitas vezes uma última esperança para os mesmos, como são exemplo os ensaios de fase I em doentes com cancro, que incluem muitas vezes doentes para os quais já não existem opções terapêuticas.² Os ensaios de fase II têm muitas vezes desenhos com apenas um braço,³ o que permite o acesso a terapêuticas inovadoras, sem possibilidade de randomização para placebo, por exemplo.

Este relatório tem assim os objetivos de relatar as tarefas realizadas ao longo do estágio, dividindo-as pelas diferentes vertentes da investigação clínica, e, tendo em conta o interesse, para a ciência e para os participantes, e a baixa expressão dos ensaios de fase I e II em Portugal, esta temática será abordada, fazendo uma reflexão sobre os aspetos necessários para implementar estes ensaios em unidades hospitalares portuguesas.

Capítulo I – Coordenação de Estudos Clínicos no CHLO

1. Instituições de acolhimento

De acordo com o já referido, este estágio decorreu no CHLO ao abrigo da NOVA CRU. É então importante ficar a conhecer um pouco melhor estas duas entidades.

A NOVA CRU é uma *joint venture* entre a NOVA Medical School e a NOVA Information Management School. Esta iniciativa deu origem a um ponto de contacto ideal para o planeamento e configuração de estudos clínicos da iniciativa do investigador. O apoio da NOVA CRU pode ser dado em todas as fases de um ensaio clínico e também em estudos observacionais e estudos de coorte, indo desde o apoio com propostas de financiamento, ao desenvolvimento de protocolos e obtenção das aprovações necessárias, controlo de qualidade e gestão e análise de dados. Resumidamente, a NOVA-CRU dá apoio aos estudos clínicos, desde a sua génese, até à divulgação final dos seus dados. De realçar que conta ainda com uma equipa de Coordenadores de Estudos a desempenhar funções no CHLO. A NOVA CRU é um dos 14 membros pertencentes à *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN)*, que por sua vez é membro da *European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)*.⁴

O CHLO é um centro hospitalar composto por três hospitais, desde 29 de dezembro de 2005. São eles o Hospital de Egas Moniz (HEM), o Hospital de São Francisco Xavier (HSFX) e o Hospital de Santa Cruz (HSC).⁵

A história do HEM remonta ao ano de 1925, quando foi inaugurado um Pavilhão de Internamento para dar apoio ao Hospital Colonial de Lisboa no tratamento dos indigentes vindos do Ultramar. O seu nome, como o conhecemos hoje, atribuído em 1975, é uma homenagem ao Professor Egas Moniz, que nesse ano completava o seu centenário. O HEM oferece um leque variadíssimo de serviços, entre eles, consultas e internamentos de várias especialidades médicas e alguns tipos de cirurgias.⁵

Já o HSFX teve a sua origem no início dos anos 70, quando foi criado por uma entidade privada e denominado como “Clínica do Restelo”. Em 1987, o edifício foi adquirido pelo Ministério da Saúde e inaugurado um novo hospital aí, com o objetivo de prestar assistência médico-hospitalar à região ocidental de Lisboa. O seu nome tem origem no nome da freguesia de Lisboa ligada à partida dos

portugueses para a Índia. Nele estão sediadas unidades como, Urgência Geral de grau 4, Urgência Pediátrica, Urgência Obstétrica, Unidade de AVC e Serviço de Oncologia.⁵

O HSC iniciou atividade em abril de 1980, sendo por isso o hospital com uma história mais pequena entre os 3. No entanto, apesar de uma história não muito longa, o HSC tem-se destacado por ser pioneiro nas áreas de cardiologia (médica e cirúrgica) e de nefrologia. Exemplos disso são a primeira angioplastia, o primeiro transplante cardíaco e o primeiro transplante renal com dador vivo em Portugal, que ocorreram no HSC.⁵

Estes 3 hospitais permitem ao CHLO dispor de todas as valências de cuidados de saúde diferenciados, sendo centro de referência para as seguintes áreas: Cardiologia de Intervenção Estrutural, Cardiopatias Congénitas, Epilepsia Refratária, Implantes Cocleares, Neurorradiologia de Intervenção, Oncologia de Adultos – Cancro do Reto, Transplante de Coração – Adultos, e Transplante de Coração – Adultos.⁵

2. Investigação Clínica no CHLO

2.1. Organização do Departamento de Investigação Clínica

O CHLO inclui na sua organização um Departamento dedicado à investigação clínica. O Departamento de Investigação Clínica (DIC) é o local de apoio a que qualquer investigador do CHLO pode recorrer, de forma a obter diferentes tipos de ajuda com o seu projeto de investigação clínica. É também no DIC que os estudos clínicos, que têm entidades externas como promotores, se centralizam, uma vez que é a equipa do DIC que faz a gestão destes estudos, em articulação com os Serviços onde estes decorrem e com as diferentes equipas de investigação.

O DIC é constituído pelo Diretor do Departamento, que desempenha as tarefas inerentes ao seu cargo; 6 Assessores (2 de cada hospital), que acompanham o trabalho desenvolvido no Departamento, sugerem e apoiam formas de melhoria do mesmo e agem para uma divulgação do DIC dentro do CHLO; uma Secretária, responsável pela revisão dos contratos financeiros dos estudos e pela verificação dos dossiês de submissão dos estudos ao Conselho de Administração

(CA) do CHLO; e uma equipa de Coordenadores de Estudos, que dá apoio em inúmeras tarefas, sendo capaz de dar suporte desde a génese até ao encerramento dos estudos. O DIC conta ainda com o apoio de um Estatista, que, quando solicitado, auxilia na análise estatística dos estudos da iniciativa de investigadores do CHLO. A equipa de coordenação assume um papel central e fundamental no funcionamento do DIC e, por consequência, na investigação clínica do CHLO. No tópico seguinte serão evidenciados mais detalhes sobre este papel da equipa de coordenação no CHLO.

2.2. A Equipa de Coordenação na Investigação Clínica do CHLO

No momento do início do estágio no CHLO, a equipa de coordenação estava organizada da seguinte forma. A Doutora Sara Maia era a Coordenadora responsável pela gestão da equipa e também por, muitas vezes, ser uma ponte de contacto entre o CHLO e a NOVA CRU, de forma a estreitar essa ligação. De notar ainda que a Doutora Sara realizava também algumas tarefas de coordenação de estudos, uma vez que já nessa altura se fazia sentir uma carga algo excessiva de estudos para o número de Coordenadores existentes, dando assim auxílio aos restantes Coordenadores nos 3 hospitais. A coordenação de estudos no HSC estava à responsabilidade da Enfermeira do DIC e no HSFx e HEM havia uma Coordenadora em cada Hospital. Uma vez que o HEM era o Hospital com mais estudos a decorrer, o estágio foi alocado a este Hospital, tendo aí sido desenvolvidas a maioria das atividades do estágio, tendo realizado ainda algumas no HSFx.

A equipa de coordenação de estudos do CHLO é uma equipa bastante multidisciplinar, uma vez que consegue apoiar todos os tipos de estudos em todas as suas fases. Sendo que, por vezes, este apoio é fornecido em estreita ligação com a equipa sediada no escritório da NOVA CRU, como por exemplo, para orientação e suporte na obtenção de fundos para um estudo da iniciativa de um Investigador do CHLO. Os Coordenadores no CHLO apoiam ensaios clínicos e outros estudos de promotores externos ao CHLO, desde a fase de exequibilidade até à fase de encerramento, e apoiam também os estudos da iniciativa dos

Investigadores do CHLO, desde o desenvolvimento ou revisão de protocolos e submissão dos mesmos, até ao acompanhamento e encerramento desses estudos.

No que toca a números, no momento do início do estágio existiam no CHLO mais de 150 estudos a decorrer. Ora, isto dava uma média de mais de 30 estudos por Coordenador. Neste número estão incluídos todos os estudos que à data de 23 de setembro de 2019 estavam aprovados pelo CA do CHLO e ainda não tinham sido encerrados. De salientar ainda que, a acrescentar a estes estudos, havia ainda mais estudos em fase de submissão a serem acompanhados pela equipa de coordenação e mais alguns em fase de qualificação do centro, o que significa que o número de estudos por Coordenador aumentou ainda mais passado algum tempo.

3. Coordenação de Estudos

3.1. Plano de Atividades

Este estágio teve como principal objetivo o acompanhamento e desenvolvimento do maior número de atividades existentes na coordenação de estudos clínicos. De acordo com as atividades descritas no Anexo I, é possível perceber que o objetivo era passar um pouco por todas as fases de diferentes tipos de estudos clínicos. Os objetivos *major* deste estágio passaram então pela elaboração e revisão de documentação para submissão de estudos da iniciativa de Investigadores do CHLO, acompanhamento de todos os tipos de visitas da parte dos promotores, ou das *Contract Research Organization (CRO)* por eles designadas, e adquirir autonomia no apoio a vários estudos ativos. Este último será o ponto que mais se destaca, uma vez que abrange um grande leque de atividades e responsabilidades que são inerentes à profissão de um Coordenador de Estudos Clínicos, e que por isso exigem muito do tempo da sua atividade e uma grande organização pessoal, de forma a ser possível gerir os vários projetos em mãos.

3.2. Atividades Desenvolvidas

De forma a se poder fazer o balanço final sobre o cumprimento do plano de atividades do estágio, são descritas de seguida as atividades que foram desenvolvidas ao longo do mesmo. Esta descrição é feita tendo em conta as

diferentes vertentes da investigação clínica, de forma a realçar as principais diferenças nas tarefas que os estudos exigem em cada tipo, fase e área terapêutica.

3.2.1. Acompanhamento de estudos com diferentes tipos de promotores

De acordo com a “Guideline for good clinical practice E6(R2)” da *European Medicines Agency (EMA)* e com a Lei da República Portuguesa para a Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril), o promotor de um estudo clínico é uma pessoa, singular ou coletiva, uma instituição, ou uma organização, que é responsável pela conceção, gestão e/ou financiamento desse estudo.^{6,7}

Dentro deste espectro pode-se dividir os estudos em dois grandes grupos. Os estudos comerciais, que têm a indústria farmacêutica como promotor, e os não comerciais, em que os promotores podem ser, por exemplo, uma universidade (estudos académicos), um Investigador de um hospital ou o próprio hospital, ou uma Sociedade Científica.

Ao longo do estágio foi possível contactar com um maior número de estudos comerciais do que com não comerciais. Num total de 58 estudos, houve contacto com 41 comerciais e 17 não comerciais (Figura 1). Nestes números estão considerados todos os tipos de contactos com os estudos, desde atividades na fase de exequibilidade de uns, até atividades na fase de encerramento de outros.

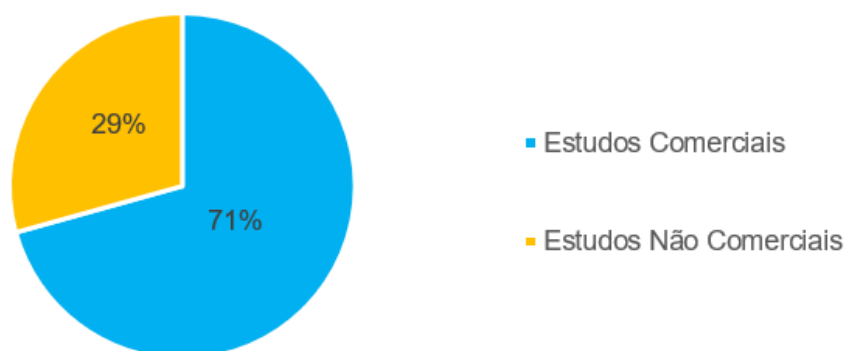


Figura 1. Estudos acompanhados durante o estágio de acordo com a iniciativa (%).

Tendo em conta estes dois grandes grupos, é importante perceber as diferentes dinâmicas e tarefas que um Coordenador de Estudos tem em cada um deles e perceber também se há alguma tendência no tipo de estudos, quanto à intervenção, dentro destes dois grupos.

3.2.1.1. Estudos Comerciais

Os estudos comerciais são habitualmente estudos mais exigentes, uma vez que são essencialmente ensaios clínicos e porque são promovidos pela indústria farmacêutica, que é um ramo da indústria bastante competitivo. Além de outros fatores, esta competitividade deve-se ao tempo e dinheiro investidos no desenvolvimento de um fármaco. Estima-se que o desenvolvimento de um fármaco tenha um custo de cerca de 2.6 mil milhões de dólares, o que se traduz em cerca de 2.14 mil milhões de euros. No que toca ao tempo, um fármaco demora normalmente 10 anos ou mais a chegar ao mercado, sendo que os ensaios clínicos representam, em média, 6 a 7 anos desse processo.⁸ Tendo em conta todo este investimento, percebe-se que a indústria farmacêutica seja exigente no que toca à condução dos seus ensaios clínicos, o que desde logo obriga a uma maior envolvimento das equipas de investigação nos centros de ensaio.

Além disto, é de notar também que a maioria dos estudos comerciais que foram acompanhados no CHLO são ensaios clínicos (Figura 2), que por norma são estudos que exigem mais tempo e cuidado da parte das equipas de investigação, como será abordado mais à frente.

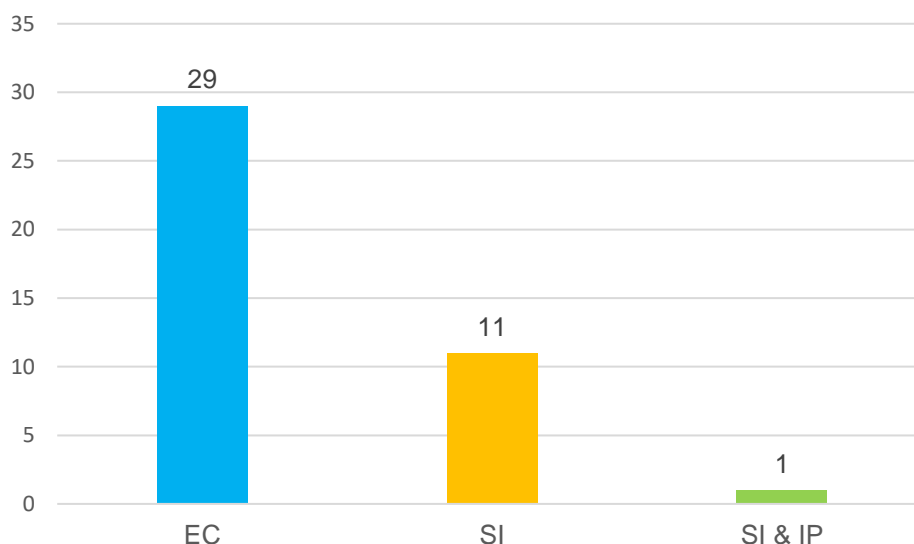


Figura 2. Número de estudos comerciais acompanhados durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção; SI & IP: Sem Intervenção e Intervenção de Procedimentos.

Neste tipo de estudos tive a oportunidade de acompanhar visitas de exequibilidade, qualificação, início e de monitorização, ajudei na recolha de documentação na fase de submissão, apoiei Investigadores na identificação de potenciais participantes na fase de recrutamento, realizei todo o tipo de tarefas inerentes ao seguimento de um doente incluído num estudo clínico, tarefas essas que são abordadas mais à frente, e realizei algumas tarefas de um ensaio que estava em fase de encerramento. De realçar ainda que, durante o meu estágio, não tive oportunidade de acompanhar nenhuma visita de encerramento de um estudo comercial.

3.2.1.2. Estudos Não Comerciais

No que toca aos estudos não comerciais, é de notar que a maioria dos estudos acompanhados foram estudos observacionais (Figura 3). De salientar que dos 13 estudos deste tipo, 7 tinham como promotor um Investigador do CHLO ou da NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa (NMS | FCM).

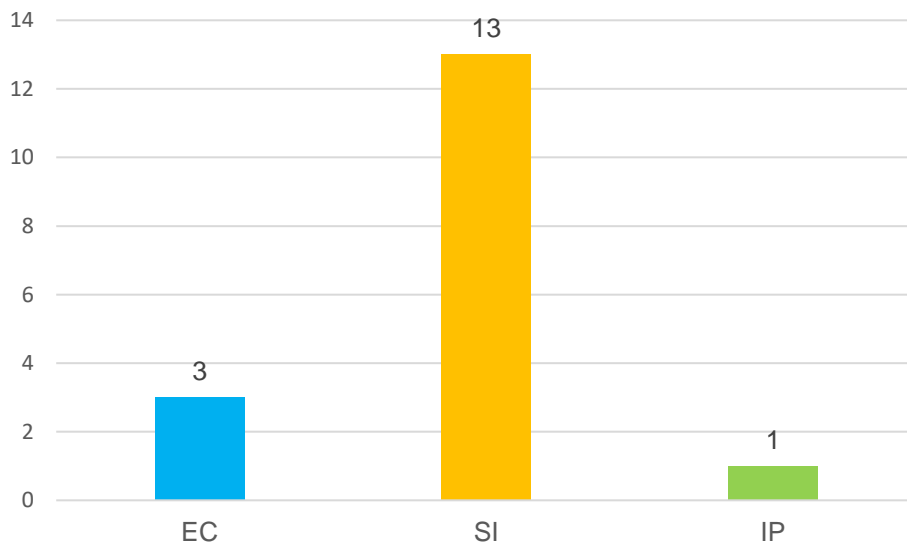


Figura 3. Número de estudos não comerciais acompanhados durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção; IP: Intervenção de Procedimentos.

Relativamente aos 3 ensaios clínicos deste tipo que foram acompanhados, eram todos de fase IV, ou seja, todos eles estudos de pós-autorização de comercialização.

Observando os números publicados pelo Infarmed no final de 2020 relativos ao número de pedidos de realização de ensaios clínicos em Portugal, pode-se ver que o número de ensaios clínicos submetidos pela indústria é muito maior que os submetidos pela academia (Figura 4).

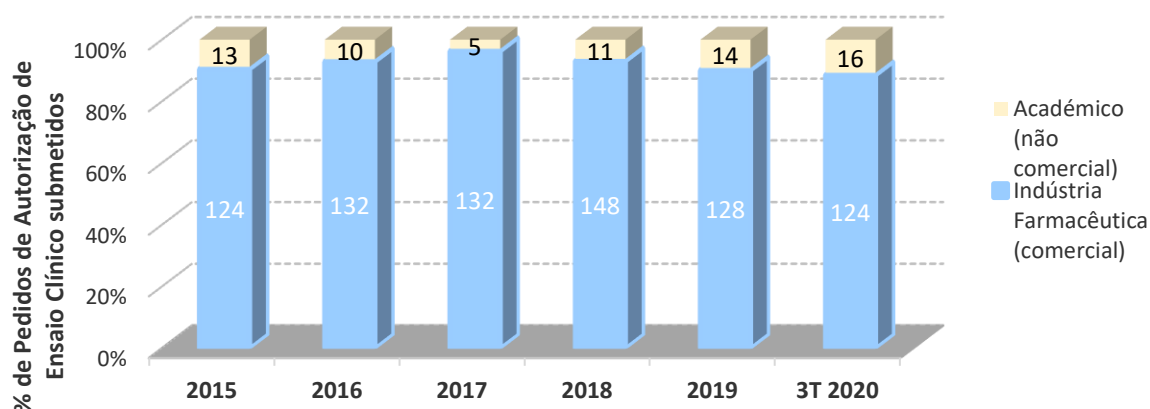


Figura 4. Número de ensaios clínicos submetidos ao Infarmed desde 2015 até ao 3º trimestre de 2020 de acordo com o tipo de promotor. Adaptado de [Evolução anual 2005 ao 1 Semestre 2020](#)⁹.

A diferença entre o número de ensaios submetidos pela indústria e pela academia muito pouco tem a ver com os ensaios de fase IV, uma vez que é o tipo de ensaio menos submetido em Portugal nos últimos anos, pelo que são os ensaios de pré-comercialização (fases I, II e III) que evidenciam esta diferença⁹. Ora, isto coincide com o que foi experienciado no CHLO, no que toca ao facto de não ter havido contacto com ensaios não comerciais de fases I, II e III, uma vez que estes têm pouca expressão em Portugal.

Além do contacto com poucos ensaios clínicos não comerciais, o contacto com estes foi curto, visto que num deles apenas foi recolhida documentação para a sua submissão, noutro foi preenchido o *Case Report Form (CRF)* apenas uma vez, visto que os dados deste estudo eram recolhidos com uma periodicidade anual, e no outro apenas foi acompanhado o encerramento do estudo, tendo sido deste estudo a única visita de encerramento que foi acompanhada no estágio.

Já nos estudos sem intervenção, as tarefas realizadas foram de índole mais administrativa, desde a preparação de documentação, recolha de assinaturas e *Curriculum vitae (CV)* dos vários elementos das equipas, preparação e submissão dos dossiês dos estudos à Comissão de Ética para a Saúde (CES) e ao CA do CHLO para aprovação, e preparação de dossiês dos doentes com a documentação

necessária para o decorrer dos estudos, como o Formulário de Consentimento Informado (FCI) e questionários e escalas para serem preenchidos pelos participantes e/ou Investigadores.

3.2.1.3. Principais Diferenças

Em jeito de resumo, as principais diferenças que foram sentidas no acompanhamento de estudos comerciais e não comerciais no CHLO foram relativas a:

- processo de exequibilidade, uma vez que é muito mais comum acompanhar exequibilidades em estudos da iniciativa da indústria;
- processo de submissão, visto que nos estudos da indústria as tarefas passam muito pela recolha e envio de documentação, enquanto que nos estudos não comerciais a documentação é muitas vezes elaborada e submetida pelos próprios Coordenadores; e
- seguimento dos estudos, pois nos estudos não comerciais as tarefas de um Coordenador passam muitas vezes por tarefas administrativas, enquanto que nos estudos da indústria as tarefas do Coordenador já são mais relacionadas com o seguimento clínico que é feito aos participantes.

Estas diferenças devem-se também muito ao facto de a maioria dos estudos comerciais e dos não comerciais que foram acompanhados terem sido ensaios clínicos e estudos sem intervenção, respetivamente.

3.2.2. Acompanhamento de estudos com diferentes tipos de intervenção

Nesta secção são abordadas as principais diferenças nas atividades que foram desenvolvidas, entre estudos com e sem intervenção. De salientar o maior peso dos estudos com intervenção, tendo sido acompanhados 34 deste tipo e 24 sem intervenção.

3.2.2.1. Estudos Sem Intervenção

Estudos sem intervenção são todos aqueles em que as estratégias terapêuticas em teste são utilizadas de acordo com as condições previstas no momento de introdução no mercado, em que a decisão de iniciar determinada

estratégia terapêutica não é influenciada nem determinada pelo estudo, e em que não é aplicado qualquer tipo de procedimento aos participantes, além dos procedimentos previstos por prática clínica.⁷ É por isto que estes estudos são também denominados como estudos observacionais, visto que se limitam a observar a prática clínica dos participantes incluídos e a analisar os seus dados.

Este tipo de estudos pode ainda ser dividido quanto à sua expressão no tempo, em estudos transversais e longitudinais. Os primeiros, também conhecidos como *cross-sectional*, são aqueles em que os dados de cada participante são recolhidos apenas num ponto temporal, como por exemplo o preenchimento de um questionário pelos participantes uma única vez. Já os estudos longitudinais são aqueles em que os dados dos participantes são recolhidos em mais do que um momento, havendo assim um seguimento dos mesmos, podendo ser, por exemplo, um estudo em que os participantes respondem a um questionário em apenas dois momentos diferentes. Os estudos longitudinais podem ainda ser divididos em estudos prospetivos e retrospectivos. Os primeiros são aqueles em que o participante assina o FCI e a partir daí são recolhidos dados ao longo do tempo, até à conclusão do estudo. Nos estudos retrospectivos, os participantes assinam o FCI e são recolhidos dados de diferentes momentos do passado dos participantes, definidos pelo protocolo do estudo.

No que diz respeito à comparação entre o número de estudos longitudinais e transversais que foram acompanhados, os primeiros têm uma expressão de mais do dobro (Figura 5). No entanto as atividades realizadas em ambos assemelham-se bastante, tendo sido na sua maioria tarefas relacionadas com o processo de submissão de alguns dos estudos, sendo que foram as únicas realizadas em alguns deles, e preparação de dossiês dos participantes. A maior diferença sentida foi a necessidade de elaboração de calendários de visitas para os estudos longitudinais, de forma a não se perder o seguimento dos doentes e a garantir que os dados dos estudos eram recolhidos nos momentos certos, tarefa essa que não era necessária para os transversais.

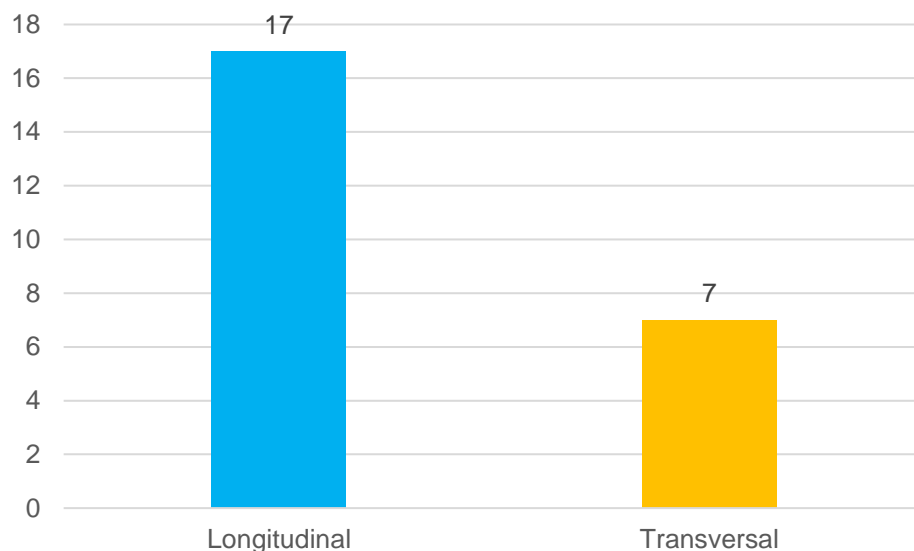


Figura 5. Número de estudos sem intervenção acompanhados durante o estágio de acordo com a sua expressão no tempo.

Relativamente aos estudos longitudinais, a interação foi quase exclusiva com estudos prospetivos (Figura 6). Foi nestes que a necessidade de elaborar calendários de visitas, referida no parágrafo anterior, se sentiu. No que concerne aos estudos retrospectivos, num deles apenas foram realizadas pequenas atividades que estavam pendentes para o encerramento do mesmo. Já no outro foram desenvolvidas tarefas um pouco mais características deste tipo de estudos, pois os estudos retrospectivos normalmente obrigam a uma revisão dos processos clínicos dos participantes para ser feita a recolha dos dados relativos aos momentos definidos por protocolo. Ora, o tempo despendido neste estudo, foi em grande parte usado a fazer esta revisão dos processos clínicos e a inserir os dados no *CRF* do estudo. Por último, o estudo identificado como prospetivo e retrospectivo era um registo de doentes, que recolhia dados dos participantes tanto prospetiva como retrospectivamente, consoante o tempo que tivesse passado entre a ocorrência do evento considerado para a inclusão no estudo e a assinatura do FCI. No entanto, este estudo não chegou a iniciar durante o período do estágio, e, por isso, apenas foram realizadas tarefas relacionadas com a submissão do mesmo.

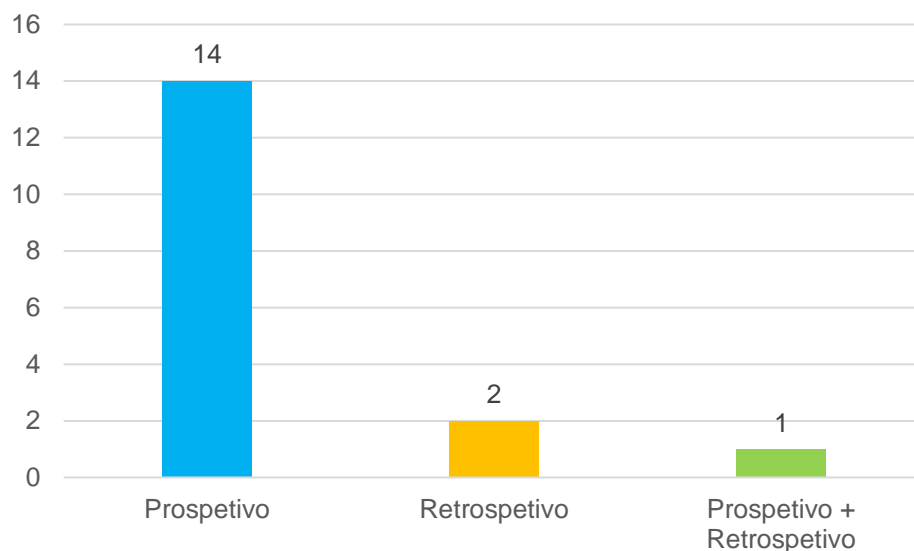


Figura 6. Número de estudos longitudinais acompanhados durante o estágio de acordo com tipo de seguimento no tempo.

3.2.2.2. Estudos Com Intervenção

Os estudos com intervenção são por norma mais trabalhosos e, por isso, exigem mais tempo das equipas de investigação. De acordo com a Lei Portuguesa da Investigação Clínica, um estudo clínico com intervenção é “qualquer investigação que preconize uma alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde, dos comportamentos ou dos conhecimentos dos participantes ou cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde, incluindo a exposição a medicamentos, a utilização de dispositivos médicos, a execução de técnicas cirúrgicas, a exposição a radioterapia, a aplicação de produtos cosméticos e de higiene corporal, a intervenção de fisioterapia, a intervenção de psicoterapia, o uso de transfusão, a terapia celular, a participação em sessões de educação individual ou em grupo, a intervenção com regime alimentar, a intervenção no acesso ou organização dos cuidados de saúde ou a intervenção designada como terapêutica não convencional”.⁷ Apesar desta panóplia de tipos de estudos com intervenção, ao longo do estágio apenas foi possível contactar com ensaios clínicos e com estudos com intervenção de procedimentos.

3.2.2.2.1. Estudos com Intervenção de Procedimentos

Um dos estudos com intervenção de procedimentos com que foi possível contactar, era um estudo com intervenção de fisioterapia. No entanto, a participação do CHLO neste estudo passava apenas pela identificação de doentes e encaminhamento dos mesmos para o local onde aconteciam as sessões de fisioterapia, pelo que as tarefas realizadas neste estudo passaram por estabelecer contacto com a Promotora do estudo, para informação sobre novos doentes identificados e entrega dos dados de contacto dos mesmos.

O outro estudo com intervenção de procedimentos acabava por ser um misto de dois tipos de estudos. Isto porque um dos braços, o de controlo, era um braço sem intervenção e retrospectivo, e o outro era um braço prospetivo, em que a primeira terapêutica para a doença em estudo era administrada mais cedo que na prática clínica. Apesar deste desenho diferente dos restantes estudos com que foi possível contactar, as tarefas que realizadas neste estudo assemelharam-se muito às dos estudos longitudinais sem intervenção, nomeadamente a revisão dos processos clínicos dos participantes, preenchimento do *CRF* do estudo e elaboração de um calendário dos momentos em que se deveria recolher dados dos participantes.

3.2.2.2.2. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos podem ser considerados como o tipo de estudos clínicos mais interessante, desafiante, exigente e gratificante da investigação clínica. Os ensaios clínicos tornaram-se numa máquina autêntica com toda a estrutura que têm montada à sua volta, para que decorram com a máxima segurança possível e se possam obter resultados válidos e bastante completos. Importante reforçar que nem sempre os resultados são os melhores no que toca a melhorias clínicas com um novo fármaco, no entanto, há momentos nos ensaios que marcam. Ver um doente com Doença de Crohn que começa um ensaio com o intestino cheio de úlceras e que vive com dores abdominais e várias dejeções líquidas diárias, e que, após algum tempo no ensaio, tudo isto diminui significativamente. Ou um doente com Espondilite Anquilosante que diz “antes do ensaio tinha muitas dores e agora já não tenho nenhuma”. É mesmo muito gratificante ver estas pessoas a ganharem qualidade de vida, graças à ciência e aos ensaios clínicos, e ainda mais gratificante

saber que o trabalho dos Coordenadores contribui para essa melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Após esta partilha do que foi experienciado, é importante definir ensaios clínicos. De acordo com a Lei Portuguesa da Investigação Clínica, os ensaios clínicos são “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.⁷

Os ensaios são habitualmente divididos em 4 fases, consoante os seus objetivos. Os ensaios de pré-comercialização (fases I, II e III) podem ainda ser divididos em ensaios de fase I inicial (ou fase 0), Ib, IIa, IIb, IIIa e IIIb, consoante também os seus objetivos e desenhos, havendo até alguns ensaios que incluem duas fases dentro de si, como por exemplo, ensaios de fase IIb/III. Tendo em conta toda esta variedade e por não ser o foco deste relatório, será feita uma abordagem tendo em conta as 4 grandes fases referidas inicialmente.

Durante o estágio não houve oportunidade de contactar com ensaios de fase II, III e IV, sendo que os de fase III foram aqueles com que se contactou significativamente mais (Figura 7). Estes números coincidem também com a realidade nacional, uma vez que os ensaios da fase III são aqueles para os quais são submetidos mais pedidos de autorização, representando atualmente cerca de 50% dos pedidos totais.⁹

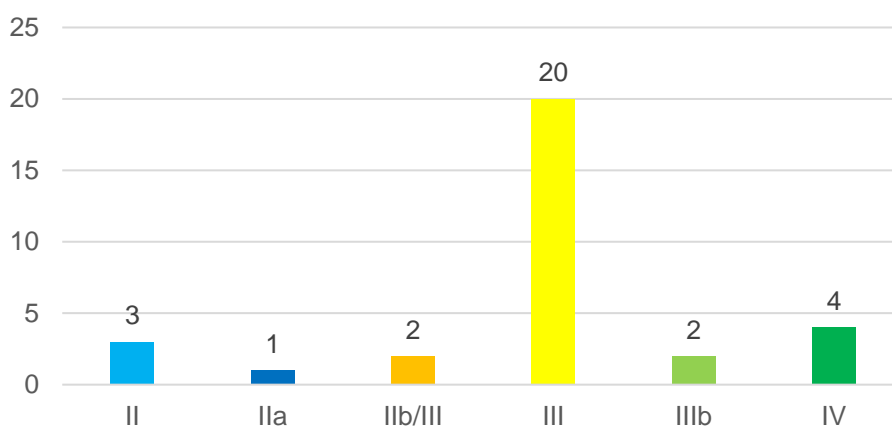


Figura 7. Número de ensaios clínicos acompanhados durante o estágio de acordo com a fase (II-IV).

Os ensaios de fase I são o primeiro contacto de um fármaco com o ser humano, tendo como foco o estudo da segurança do mesmo. Muitas vezes são realizados em voluntários saudáveis, de forma a estudar a ocorrência de eventos adversos e a frequência dos mesmos, e também para avaliar a farmacocinética do novo fármaco. Estes ensaios envolvem um número reduzido de participantes.¹⁰ Importante detalhar ainda que os ensaios de fase I são, por vezes, realizados em indivíduos doentes, maioritariamente quando se trata de tratamentos oncológicos, em que a população dos mesmos habitualmente são indivíduos sem qualquer alternativa terapêutica disponível.²

Os ensaios de fase II são os que se seguem, sendo, em muitos casos, os ensaios em que os fármacos são testados pela primeira vez em indivíduos com a condição para a qual estão a ser testados, sendo aqui que se começa a estudar a eficácia dos mesmos.¹⁰ O principal objetivo destes ensaios é obter dados preliminares que permitam a formulação de hipóteses ou o desenho de futuros ensaios de fase III, e um dos objetivos secundários é a continuação da caracterização do perfil de segurança dos fármacos, através do estudo de eventos adversos e de estudos de farmacocinética e farmacodinâmica (*PK/PD*).³

Apesar do pouco contacto com ensaios de fase II, foi possível perceber, por vezes até só pela análise dos protocolos e tabelas de atividades incluídas nos mesmos, que normalmente estes estudos são mais trabalhosos. Ora porque as visitas dos doentes são mais regulares, ou porque os procedimentos a realizar são mais complexos, ou então há a conjugação dos dois aspetos anteriores no mesmo estudo, tornando-o ainda mais exigente. Além disto, os estudos de *PK/PD*, que são bastante característicos dos ensaios de fase II, exigem uma grande disponibilidade de vários elementos da equipa do estudo. Isto porque, estes estudos permitem avaliar a biodisponibilidade dos fármacos no ser humano, avaliação essa que é realizada com base em cálculos a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo.¹¹ Ora, estes perfis são obtidos com colheitas de amostras sanguíneas antes e em vários momentos após a administração do fármaco em estudo. Para realizar estas colheitas e o processamento das amostras para envio para laboratório central, é necessária mais disponibilidade da equipa de enfermagem para fazer as colheitas, da equipa do laboratório para o processamento das amostras e, eventualmente, da equipa de coordenação para a articulação deste processo e envio das amostras. Apesar de mais trabalhosos,

estes estudos podem ser vistos como aqueles que mais realizam um Coordenador, pela dinâmica que imprimem no seu dia a dia.

Passando aos ensaios de fase III, aqueles com que mais se contactou durante o estágio, são os últimos antes dos fármacos chegarem ao mercado, sendo por isso já realizados numa população mais alargada de doentes e os seus critérios permitem a inclusão de doentes com mais comorbilidades, de forma a que os fármacos sejam estudados também nessas populações. Além disso, estes ensaios permitem obter dados mais alargados e completos sobre a eficácia e segurança da molécula em estudo.¹⁰ Um aspeto que foi possível notar nestes ensaios foi a sua longevidade, na maioria dos casos, durando vários anos. Entre outros aspetos, isto pode ser interessante pela confiança que se ganha com os participantes, e vice-versa, confiança essa que é muito útil no seguimento dos doentes e na obtenção de dados válidos, uma vez que os doentes se sentem mais confortáveis para partilhar mais detalhes sobre como se têm sentido.

Por último, os ensaios de fase IV, como já referido, são os ensaios realizados após a introdução de um fármaco no mercado. Estes estudos servem à realização de investigação adicional sobre a eficácia e segurança e sobre o melhor uso de determinado fármaco.¹⁰ Além disso, uma vez que estes estudos permitem recolher dados do “mundo real” (normalmente podem incluir quase todos os doentes com determinada doença), permitem recolher dados sobre a efetividade dos fármacos, ao invés dos ensaios de fases I, II e III, que recolhem dados de um “mundo mais controlado” (critérios de elegibilidade mais apertados), permitindo apenas estudar a eficácia dos mesmos. Estes foram os ensaios clínicos que despertaram menos interesse ao longo do estágio, tanto porque a molécula em estudo já não é nova, como também porque já se aproximam muito da prática clínica. Ainda assim, os ensaios de fase IV são muito importantes, uma vez que têm como principal objetivo a identificação de eventos adversos menos comuns ou que apenas aparecem ao fim de um tempo, que os ensaios de pré comercialização não conseguem identificar, e, além disso, os ensaios de fase IV permitem também avaliar a relação custo-efetividade de um fármaco.³

De uma forma geral, as tarefas realizadas nos ensaios clínicos não variaram muito consoante a fase dos ensaios, isto porque a maior diferença que foi sentida entre as diferentes fases, foi no número de vezes que se tem de realizar determinadas tarefas, consoante o número de visitas dos doentes. As diferenças

entre tarefas que foram sentidas, deveram-se mais ao momento em que os ensaios se encontravam (seleção, submissão, recrutamento, seguimento ou encerramento) e, algumas vezes, à área terapêutica em que se incluíam.

3.2.3. Fases da Implementação e Realização de um Estudo Clínico

Um estudo clínico pode ser dividido em várias fases, consoante a fase de desenvolvimento em que se encontra, nomeadamente, a fase de seleção do centro, que inclui as fases de exequibilidade e qualificação, a fase de submissão do estudo, o período de recrutamento, a fase de seguimento e a fase de encerramento.

A Figura 8 resume o número de estudos acompanhados no estágio, divididos de acordo com a sua fase de desenvolvimento, tendo em consideração a tipologia do estudo. Durante o período de estágio foram acompanhados mais estudos em fase de submissão e recrutamento, sendo que os estudos em fase de encerramento são aqueles que aparecem em menor número.

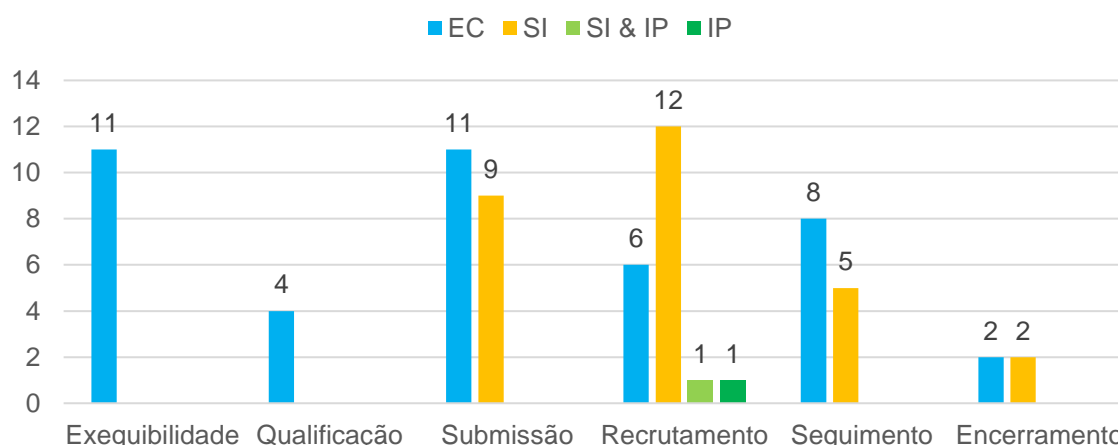


Figura 8. Número de estudos acompanhados durante o estágio de acordo com a fase de desenvolvimento e intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção; SI & IP: Sem Intervenção e Intervenção de Procedimentos; IP: Intervenção de Procedimentos.

De salientar ainda que estes números não podem ser somados para se obter o número total de estudos que foram acompanhados, uma vez que durante o estágio foi possível contactar com estudos que progrediram nas fases do ciclo de vida de um estudo clínico.

De seguida serão detalhados estes dados com mais pormenor e abordadas as tarefas que são próprias de cada uma das fases.

3.2.3.1. Seleção

De acordo com o já referido, a fase de seleção inclui as fases de exequibilidade e de qualificação. Estas duas fases estão muito interligadas e as tarefas a realizar dentro de cada uma são muito semelhantes.

A exequibilidade é a primeira fase de contacto que existe entre um novo estudo e um centro clínico. Habitualmente, o promotor contacta o centro de ensaios para avaliar o interesse e a capacidade de realizar determinado estudo. Nesta fase, as tarefas mais comuns são a recolha da assinatura, no Acordo de Confidencialidade, do Investigador que será responsável por conduzir este processo, e o auxílio na resposta ao questionário de exequibilidade, onde normalmente são desde logo avaliadas as condições do centro para conduzir aquele ensaio, quer a nível de equipamentos, quer a nível de doentes possivelmente elegíveis para o estudo.

Já a fase de qualificação normalmente é iniciada quando o promotor seleciona o centro de ensaios para a realização de uma chamada ou visita de qualificação, que é acompanhada por um Coordenador, e que serve para confirmação das informações fornecidas no questionário de exequibilidade e para uma abordagem já mais pormenorizada do protocolo do estudo. Depois disto, normalmente a fase de qualificação resume-se a esperar pelo *feedback* do promotor quanto à seleção, ou não, do centro para a realização do estudo.

Em resumo, a fase de seleção é, por norma, uma fase que ocupa um grande período de tempo, maior que o tempo da fase de submissão muitas vezes, mas representa um pequeno número de tarefas. Ao longo do estágio foram realizadas tarefas em estudos em fase de seleção apenas 9 (exequibilidade) e 10 (qualificação) vezes.

De realçar que esta fase é muito mais comum em ensaios clínicos, tal como se consegue perceber na Figura 8, uma vez que os ensaios clínicos exigem uma população mais restrita e equipamentos que nem sempre estão disponíveis, pelo que os promotores necessitam de selecionar os centros que aparentemente irão conduzir melhor os seus ensaios. Já nos estudos sem intervenção, normalmente a população é mais alargada e os estudos são desenhados para seguir a prática clínica, pelo que a implementação dos mesmos acaba por ser mais fácil em diferentes centros clínicos.

Ao longo do estágio foi possível notar ainda que, quando o CHLO era selecionado para uma visita de qualificação, normalmente depois era selecionado para realizar o estudo. Para reforçar esta ideia, existe o facto de que dos 4 ensaios que foram acompanhados em fase de qualificação, o CHLO foi selecionado para realização de 3 deles ainda durante o estágio, e foi selecionado para o outro, mas já depois do término do período do estágio. Isto claramente representa um bom desempenho do CHLO nas visitas de qualificação, demonstrando boas condições e capacidade de realização dos estudos em questão, mas representa também uma tendência geral, uma vez que no momento em que um centro é selecionado para uma visita de qualificação, significa que já faz parte de um lote reduzido de centros, em que apenas uma pequena percentagem não realizará o estudo.

3.2.3.2. Submissão

Como é possível verificar mais uma vez na Figura 8, a fase de submissão já é comum tanto a ensaios clínicos, como a estudos sem intervenção. Isto porque qualquer estudo tem de ser submetido, quer seja às autoridades nacionais, nomeadamente à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e ao Infarmed, como é o caso dos ensaios clínicos, quer seja às autoridades locais, especificamente no CHLO, a CES, como é o caso dos estudos sem intervenção. De realçar que todos os estudos clínicos também têm de ser submetidos e aprovados pelo CA.

No que concerne aos ensaios clínicos, a fase de submissão é iniciada imediatamente após o momento em que o centro recebe a comunicação do promotor de que foi selecionado para o ensaio. Depois disso, normalmente passa pouco tempo até começar a ser pedida documentação, por vezes apenas minutos.

Durante a fase de submissão dos ensaios, as tarefas de um Coordenador giram muito à volta da recolha da diferente documentação que é requerida pelo promotor para fazer a submissão do estudo à CEIC e Infarmed e, por último, ao CA do CHLO. Desde a recolha de CVs e Certificados de Boas Práticas Clínicas, habitualmente denominados como *GCP (Good Clinical Practices)*, à recolha de assinaturas em diversas declarações e documentos. Por vezes, de forma a agilizar a recolha da documentação, e assim ir de encontro às expectativas do promotor para a submissão dos estudos de acordo com as *timelines* pré-estabelecidas, o

Coordenador auxilia na elaboração de CVs de alguns elementos da equipa. Além disto, é nesta fase que tudo é preparado para que o estudo possa iniciar assim que esteja aprovado, sendo que o Coordenador é na maior parte das vezes o ponto de contacto entre o centro e o promotor, ou a CRO por ele delegada. Para garantir que o centro está pronto para iniciar o ensaio, é necessário que sejam fornecidos os certificados de calibração dos equipamentos a usar durante o ensaio, que, no CHLO, cabe mais uma vez ao Coordenador recolher. Para além disso, há estudos que requerem a certificação de certos equipamentos de acordo com protocolos do promotor, certificações essas que por vezes são bastante complexas e onde o Coordenador auxilia também, de forma a tentar agilizar o processo.

De entre os 11 ensaios acompanhados em fase de submissão, apenas 2 foram iniciados durante o estágio, passando à fase de recrutamento, e ambos já se encontravam em fase de submissão quando o estágio foi iniciado. Isto evidencia o tempo que os ensaios demoram normalmente até serem iniciados, desde o momento de seleção do centro. Este tempo deve-se, não só ao longo tempo de aprovação que as autoridades nacionais costumam ter, mas também ao facto de que muitas vezes não se consegue recolher toda a documentação necessária ou finalizar todas as certificações necessárias, para o ensaio poder ser iniciado. Posto isto, de forma a diminuir este tempo até ao início dos ensaios, no CHLO tenta-se finalizar todas as ações necessárias para a ativação do centro, enquanto Infarmed e CEIC revêm e aprovam os ensaios, para assim se poder ativar o centro pouco tempo depois de obtida a aprovação do estudo da parte das autoridades nacionais.

Já nos estudos sem intervenção, as tarefas de um Coordenador acabam por variar um pouco. No entanto, no que toca a estudos sem intervenção de promotores externos ao CHLO, como a indústria, as tarefas de um Coordenador acabam por se assemelhar às tarefas realizadas para os ensaios clínicos. Ainda assim, o processo nos estudos sem intervenção é mais simples, visto que não é necessário recolher tanta documentação como nos ensaios, nem é habitual haver certificação de equipamentos, uma vez que são estudos que observam a prática clínica. Além disso, estes estudos são submetidos à Comissão de Ética local e ao CA do CHLO, o que normalmente facilita também o processo.

Os estudos sem intervenção da iniciativa de Investigadores do CHLO ou da NMS | FCM foram aqueles que exigiram a realização de tarefas mais diferentes das referidas nos tipos de estudos anteriores. Isto porque, nestes estudos, a submissão

à CES e ao CA fica praticamente à responsabilidade da equipa de coordenação. Significa isto que, muitas vezes, são os Coordenadores que elaboram os documentos que são necessários nos dossiês de submissão, incluindo o FCI e a sinopse dos estudos por exemplo, que muitas vezes são elaborados pelos Coordenadores e depois revistos pelo Investigador Principal. Além destes, por vezes é pedido à equipa de coordenação que reveja protocolos de estudos, de forma a que estes fiquem completos e de acordo com as exigências da CES do CHLO. No entanto, esta é uma tarefa que é praticamente apenas desempenhada pela Doutora Sara Maia.

De notar ainda que, dos estudos sem intervenção que foram acompanhados em fase de submissão, apenas 2 foram acompanhados na fase de recrutamento durante o estágio, tal como nos ensaios clínicos. No entanto, este número é influenciado pelo facto de, para alguns estudos, apenas ser solicitado o apoio da equipa de coordenação para a submissão dos mesmos.

Apesar da fase de submissão ter sido uma das fases em que foram acompanhados mais estudos, não foi das fases em que foram realizadas mais tarefas, tendo apenas sido possível registar 62 momentos em que se realizou tarefas para estudos em fase de submissão. Isto acontece um pouco também porque a fase de submissão, apesar de ser longa, acaba por ser um pouco restrita nas tarefas que exige, ainda que mais abrangente que a fase de seleção.

3.2.3.3. Recrutamento

A fase de recrutamento, além de ter sido uma das fases em que foi possível contactar com mais estudos, foi também aquela em que foi registado um maior número de tarefas. Ao longo do estágio foram registados 490 momentos em que se realizaram tarefas para estudos em fase de recrutamento. No entanto este número acaba por ser mais alto, muito devido a tarefas que são comuns à fase de seguimento, no que aos estudos longitudinais concerne. Isto porque, para os estudos em fase de recrutamento foram também realizadas tarefas de seguimento de alguns participantes, que aqui são consideradas no número de tarefas da fase de recrutamento, porque esses estudos estavam com o recrutamento de participantes aberto. No entanto, o que esta fase tem de tão particular é principalmente a procura de potenciais participantes e a inclusão dos elegíveis.

Além destas atividades, outra que pode ser realizada na fase de recrutamento, é a elaboração de guiões e *worksheets* para os estudos da iniciativa de promotores externos, de forma a que os dados recolhidos durante os estudos sejam o mais completos possível. Ainda assim, esta tarefa pode ser realizada durante a fase de submissão, sendo até preferível, para ter tudo pronto quando o centro for ativado, no entanto muitas vezes não é possível devido à grande carga de estudos existente no CHLO.

Nesta fase podemos reparar que o número de estudos sem intervenção já ultrapassa, para o dobro, os ensaios clínicos (Figura 8). Tendo em conta o número de Coordenadores no CHLO, e mais especificamente no HEM, esta proporção acaba por ser positiva, visto que os ensaios clínicos em recrutamento são habitualmente os estudos mais exigentes, na fase habitualmente mais exigente. Por isso, se o número de ensaios clínicos em recrutamento fosse maior, o número de Coordenadores não seria de todo suficiente para os acompanhar a todos, em conjunto com o acompanhamento dos restantes estudos. Além disto, os 4 estudos transversais que estavam a decorrer no momento do início do estágio foram apenas acompanhados nesta fase, por isso fazem crescer a barra dos estudos SI apenas para o recrutamento.

Foi também apenas nesta fase que foram acompanhados os 2 estudos com intervenção de procedimentos, cujas atividades foram já descritas no ponto 3.2.2.2.1.

No que toca aos estudos sem intervenção, as tarefas que foram realizadas na fase de recrutamento dos estudos, passaram muito por tarefas já descritas ao longo do relatório. Entre elas, a elaboração de algumas *worksheets* para a recolha de dados dos doentes, a preparação de dossiês dos doentes com toda a documentação necessária, a elaboração de calendários de visitas e o preenchimento dos dados dos estudos em *CRF*, quando assim era necessário.

Neste tipo de estudos o acompanhamento de visitas foi pouco habitual. Mesmo no que concerne às visitas de inclusão dos doentes, que são as visitas específicas da fase de recrutamento, o acompanhamento das mesmas aconteceu em poucos estudos. Quando aconteceu, por norma, foram visitas simples. Isto porque, como são estudos que seguem a prática clínica, a função do Coordenador, passava principalmente por tentar garantir que eram recolhidos todos os dados

requeridos, para não ser necessário recolher dados mais tarde, no momento de os inserir em *CRF*, e fazer adendas aos processos clínicos dos participantes.

Os ensaios clínicos em recrutamento, como referido anteriormente, representam a fase mais exigente da investigação clínica para um Coordenador de Estudos, e até mesmo para a restante equipa do centro. Obviamente que existem momentos bastante exigentes nas outras fases e tipos de estudos, no entanto, fazendo uma análise por tipos e fases de estudos, e não por situações pontuais, os ensaios clínicos em recrutamento são o ponto alto.

Começando pela preparação de *worksheets*, como por exemplo, folhas de enfermagem, para registo de sinais vitais, e folhas de critérios, para facilitar a revisão dos mesmos, e passando à elaboração de *checklists* e guiões para as visitas. A elaboração destes documentos, principalmente dos dois últimos, exige bastante tempo e foco nessa tarefa, isto porque, são documentos que acabam por orientar toda a equipa em cada visita.

As *checklists* são os documentos que habitualmente indicam todos os procedimentos que é necessário realizar em cada visita e que são colocados nos dossiês dos doentes, no início do separador de cada visita. Daí a sua importância, pois podem evitar consultar documentos maiores e onde a informação pode ser mais difícil de encontrar. Estes documentos têm uma utilidade ainda maior quando usados em estudos que exigem rápida ação. Exemplo disto foi a necessidade de, ainda na fase inicial do estágio, elaborar as *checklists* de um ensaio em acidente vascular cerebral (AVC), em que os doentes tinham de ser randomizados até 10 horas após o início de sintomas, pelo que todos os procedimentos de *screening* e randomização tinham de ser realizados num curto espaço de tempo e em ambiente de urgência. Ora, se neste estudo tivessem sido usadas as *checklists* do promotor, que estavam em inglês e com uma estrutura demasiado pesada, a probabilidade de haver mais desvios ao protocolo seria maior.

Os guiões são documentos que auxiliam os Investigadores no registo das visitas de ensaio no processo clínico dos doentes. Acabam por funcionar como modelos específicos para cada visita, em que estão descritos todos os procedimentos que devem ser realizados e que os Investigadores podem completar com a informação recolhida durante a visita. Assim se percebe a importância das *checklists* e dos guiões e o tempo que é necessário para a sua correta elaboração,

de modo a que estejam completamente em concordância com o protocolo e *CRF* do estudo.

Passando agora às atividades específicas da fase de recrutamento, e começando pela *Site Initiation Visit (SIV)*. Este por norma é o ponto de partida para iniciar o recrutamento, ainda que nem sempre o centro fique ativo neste momento, por faltar concluir alguma certificação ou entregar documentação. Além disso, muitas vezes a procura dos doentes para incluir nos ensaios pode começar antes. A *SIV* é o momento em que toda a equipa do estudo recebe treino no mesmo e fica apta para incluir e fazer o seguimento dos doentes no ensaio. Por norma o Coordenador é o elemento da equipa que despende mais tempo na *SIV*, principalmente se for num ensaio em que sejam usados vários *vendors*. Ainda que possa ser necessário que o Investigador Principal receba treino nas mesmas plataformas que o Coordenador, na maioria das vezes é o Coordenador que mais trabalha com elas, pelo que o seu treino precisa de ser mais exaustivo.

A fase seguinte no período de recrutamento é a procura de doentes elegíveis para os ensaios. Como referido anteriormente, por vezes esta procura é iniciada antes da *SIV*, sendo até a melhor prática, visto que aumenta a probabilidade de começar a incluir doentes nos ensaios assim que o centro é ativo, até porque muitos promotores estabelecem *timelines* para a inclusão do primeiro doente no ensaio após a ativação do mesmo. Claro é que, para ensaios como o referido acima em AVC, esta tarefa não é realizada, uma vez que os doentes apenas podem ser identificados pouco tempo antes da entrada nos ensaios. Apesar de ter sido uma tarefa que não chegou a ser realizada durante o estágio, foi possível perceber a sua dinâmica, tendo parecido ser bastante interessante, no sentido em que o Coordenador auxilia os Investigadores com a procura nas suas bases dados, ganhando conhecimento sobre várias patologias.

Após a identificação de um possível doente elegível, está na hora de iniciar a sua inclusão no ensaio, ou seja, está na hora de preparar e fazer a visita de *screening*. Esta visita, de entre os ensaios com que foi possível contactar, foi o tipo de visita mais exigente, sendo que na maioria deles não era realizada apenas num dia, visto que em vez de haver uma visita de *screening*, havia um período de *screening*, em que os doentes necessitavam de ir mais que uma vez ao hospital para realizar diferentes procedimentos, até que todos os critérios de elegibilidade

estivessem verificados. Além desta particularidade, a visita/período de *screening* é das que, e muitas vezes, a que requer a realização de mais procedimentos.

Neste relatório é considerada também a visita de *baseline*, momento em que os participantes começam a fazer a medicação do ensaio, dentro das tarefas dos estudos em recrutamento, uma vez que, em todos os ensaios com que foi possível contactar, apenas na visita de *baseline* eram reconfirmados todos os critérios de elegibilidade. Além disso, até à visita de *baseline*, um participante pode ser considerado um *screening failure* por falhar algum dos critérios de elegibilidade, pelo que se for possível voltar a confirmar esse critério, é feito um *re-screening*, estendendo-se ainda mais o período de *screening*, e, conseqüentemente, a fase de recrutamento.

Ao longo do estágio houve oportunidade de participar em 9 *screenings* e 5 visitas de *baseline*, sendo que uma delas foi resultado de um *re-screening*, após o doente falhar um dos critérios de inclusão no dia em que estava agendada a *baseline*. Nesse mesmo dia foram feitos novamente alguns dos procedimentos de *screening*, e posteriormente foi reagendada a *baseline*. Este caso é um dos exemplos que demonstra o “jogo de cintura” que muitas vezes é necessário enquanto Coordenador de Estudos Clínicos, pois de um momento para o outro, tudo o que se tem planeado para o dia se altera, e da experiência que foi possível ter, é uma coisa que acontece várias vezes no dia a dia de um Coordenador.

De realçar apenas que durante o estágio só 3 estudos fecharam o seu período de recrutamento. De notar ainda que nenhum deles era um ensaio clínico, eram 3 estudos observacionais, sendo que um era um estudo transversal, pelo que o fim do recrutamento significou o fim do estudo, outro era um estudo retrospectivo, pelo que apenas se continuou a fazer a recolha dos dados dos doentes incluídos, e apenas um deles passou para a fase de seguimento de doentes, uma vez que era um estudo observacional prospetivo.

Por fim, deixar a nota de que ao longo do estágio houve oportunidade de participar em 3 *SIVs*, sendo que uma foi de um EC, outra de um estudo SI e a outra foi do estudo com um braço retrospectivo e o outro prospetivo. Nesta pequena amostra, foi possível notar que a *SIV* do ensaio clínico foi claramente a mais informativa e também mais longa.

3.2.3.4. Seguimento

A fase de seguimento em pouco difere da fase de recrutamento, uma vez que apenas deixa de haver todas as tarefas relacionadas com a identificação e inclusão dos doentes, e há apenas o seguimento dos mesmos ao longo dos estudos.

Apesar de parecer uma fase mais simples que a fase de recrutamento, acaba por ser muitas vezes a fase mais longa dos estudos e que acaba por preencher bastante a agenda de qualquer Coordenador, com todas as visitas dos vários estudos. Ao longo do estágio foram contados 282 momentos na realização de tarefas em estudos que estavam apenas em fase de seguimento. Importante realçar mais uma vez que, em muitos ensaios que ainda têm o recrutamento aberto, são feitas visitas de seguimento dos doentes que já estão em fase mais avançada dos estudos.

No que toca a números de estudos, aqui os ensaios clínicos voltam a ter um maior peso (Figura 8), também porque todos os estudos observacionais transversais desaparecem nesta fase. E é também nos ensaios que há maior foco nesta fase do relatório, uma vez que as tarefas nos estudos sem intervenção nesta fase, continuam muito semelhantes às realizadas na fase de recrutamento.

Nos ensaios clínicos é de destacar o número de visitas acompanhadas, tendo sido acompanhadas 44 visitas de seguimento, sendo que 9 destas foram visitas telefónicas, e as restantes presenciais. Nestes números estão consideradas todas as visitas acompanhadas, a contar desde a visita imediatamente a seguir à *baseline*, até à última visita de cada ensaio. De notar que além do acompanhamento das visitas, todas elas exigem outras tarefas que necessitam de ser realizadas antes e depois das mesmas. Apesar de nem todas exigirem as mesmas tarefas, enquanto Coordenador no CHLO foi possível participar tanto na preparação de visitas, através de: agendamento das visitas com Investigadores e doentes, aviso de todas as equipas (Farmácia, Laboratório, Enfermagem, Radiologia, Técnicas de Cardiopneumologia, entre outros) sobre as visitas agendadas, pedido de gelo seco, marcação de táxis, marcação das consultas e Hospital de Dia e verificação de posse de todo o material necessário para cada visita. Já o pós-visita requeria, na maioria das vezes, o envio das amostras recolhidas para laboratório central, o preenchimento do *CRF* relativo à visita

realizada, por vezes a comunicação com o promotor, ou CRO delegada, de eventuais desvios ao protocolo que tivessem ocorrido, e a gestão das despesas dos participantes relacionadas com o ensaio, para mais tarde serem reembolsadas.

Além das visitas acompanhadas, houve ainda outras visitas que não foi possível acompanhar em âmbito de estágio, mas que foram preparadas e/ou realizadas tarefas posteriores às visitas, principalmente o preenchimento dos respetivos *CRFs*.

Outro aspeto a realçar na fase de seguimento são as visitas de monitorização. Ao longo do estágio foram acompanhadas 21 visitas de monitorização, tendo sido 7 delas telefónicas e as restantes presenciais. De realçar que as visitas de monitorização significam muito mais trabalho além de receber e estar disponível para o *Clinical Research Associate (CRA)* durante a visita. Além da resolução de pendentes, que normalmente acontecia no final da visita, as visitas de monitorização significam trabalho antes e depois da mesma, tal como as visitas dos doentes. Antes é necessário rever se os pendentes da visita anterior já foram resolvidos, e tentar resolver os que for possível fazê-lo, e preparar todo o material do estudo que o *CRA* informar que vai querer rever. Depois de cada visita de monitorização, normalmente, há novos assuntos pendentes, pelo que as tarefas pós-monitorização passam muito pela resolução de pendentes. Se a visita de monitorização tiver como objetivo a revisão dos dados para *data base lock (DBL)*, então, por norma, essa visita é mais trabalhosa, pois todos os pendentes relacionados com *CRF* e processos clínicos dos doentes têm de ficar resolvidos até à data da visita, ou até poucos dias depois.

Durante o estágio não houve oportunidade de acompanhar a passagem de nenhum estudo da fase de seguimento para a de encerramento.

3.2.3.5. Encerramento

A fase de encerramento foi aquela com que menos foi possível contactar, tendo apenas sido realizadas algumas tarefas em 4 estudos em fase de encerramento. As tarefas desenvolvidas nesta fase passaram apenas pela recolha de alguma documentação e assinaturas e arquivo de documentação nos *Investigator Site File (ISF)* de cada um dos estudos. Além disso, houve oportunidade de acompanhar a *Close Out Visit (COV)* de um ensaio clínico.

Apesar de o contacto com esta fase ter sido bastante curto, as tarefas que geralmente nela são realizadas, não são muitas mais que as que foram realizadas, uma vez que é uma fase que tem por objetivo fechar todos os pendentes, colocar toda a documentação em ordem e terminar todas as atividades do estudo no centro. Ainda assim, foi possível contar 18 momentos na realização de tarefas para estudos em fase de encerramento.

3.2.4. Serviços Clínicos Acompanhados

Conforme referido na introdução deste relatório, este estágio decorreu maioritariamente no HEM, tendo também alguns dias sido passados no HSFx e realizado uma vez uma tarefa para um estudo do HSC. De acordo também com o já referido, no HEM foram acompanhados todos os Serviços Clínicos onde havia estudos a decorrer com apoio da equipa de coordenação do DIC, mas foi nos Serviços de Neurologia, Reumatologia e Gastrenterologia que foi investido mais tempo do estágio, também porque são os três Serviços do HEM onde há mais investigação clínica a decorrer.

3.2.4.1. Neurologia

O Serviço de Neurologia foi praticamente o Serviço onde se deu início ao estágio no CHLO. Foi nele que se começou a conhecer a realidade da investigação clínica num centro hospitalar público, enquanto se contactava mais pontualmente com estudos noutros Serviços.

Na Neurologia foi possível contactar com 18 estudos, sendo que a maioria foram ensaios clínicos (Figura 9), tendo-se conseguido contar 178 momentos em que foram realizadas tarefas em estudos deste Serviço. Ainda assim, apenas se contactou com 3 EC e 6 estudos SI em fase ativa durante o período do estágio, pelo que aqui os números se invertem um pouco. Entenda-se por estudos em fase ativa, todos aqueles que estavam em recrutamento ou seguimento. Dos restantes 7 ensaios, 2 não passaram da fase de exequibilidade, uma vez que o CHLO, ou Portugal, não foi selecionado para realizar os ensaios; 1, que estava em fase de submissão, foi cancelado em Portugal, porque o promotor estava a ter dificuldade com a submissão em Portugal; 2 estavam em fase de exequibilidade e, já depois

do estágio, o CHLO foi selecionado para os realizar; e os outros 2 estavam em fase de submissão, com perspectivas de realmente serem realizados no CHLO, o que equilibraria os números entre EC e estudos SI em fase ativa. O único estudo SI que não foi acompanhado na sua fase ativa, foi um estudo em que o apoio da coordenação foi dado apenas para a submissão do mesmo.

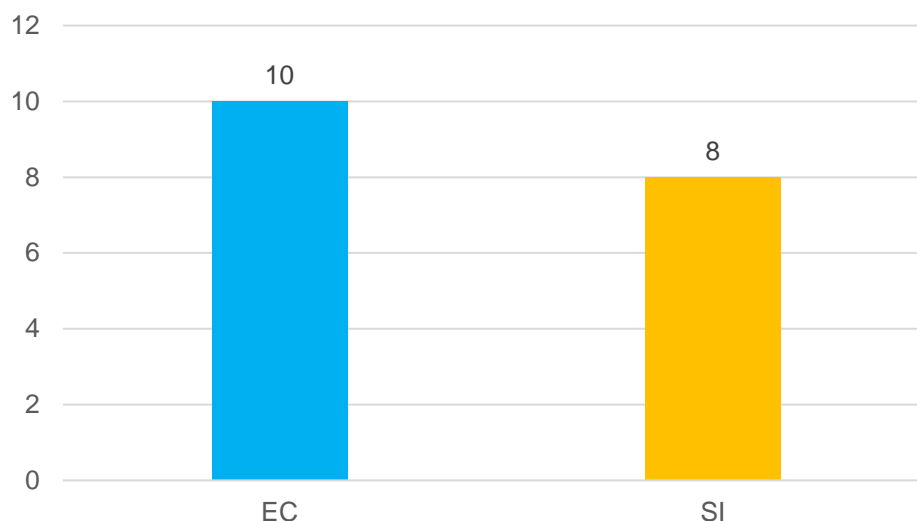


Figura 9. Número de estudos acompanhados no Serviço de Neurologia durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção.

No que toca às diferentes áreas terapêuticas dentro da Neurologia, aquelas com que mais se contactou foram claramente a esclerose múltipla e o AVC (Figura 10).

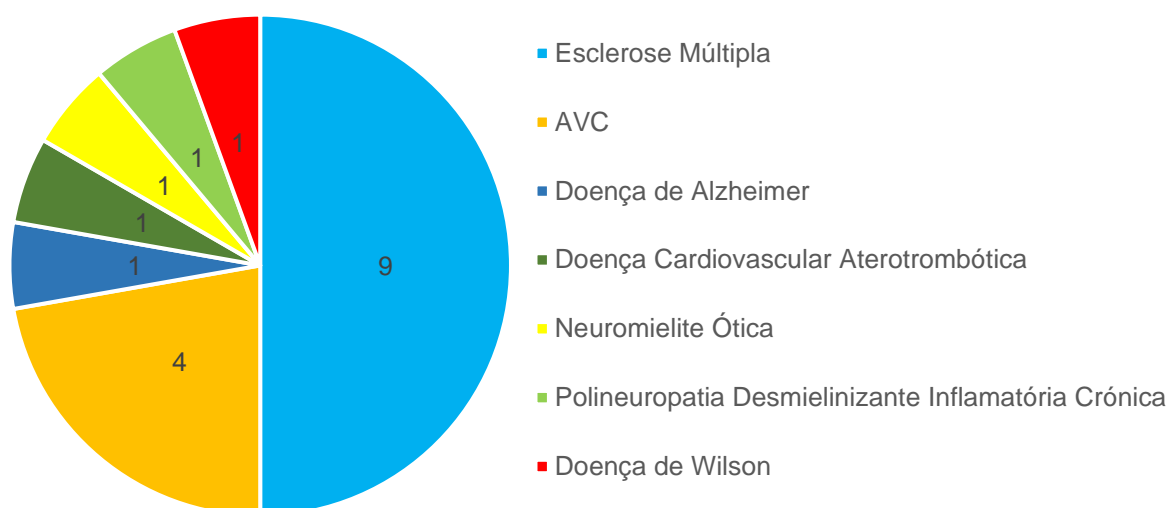


Figura 10. Número de estudos acompanhados no Serviço de Neurologia ao longo do estágio de acordo com a área terapêutica.

Relativamente à fase dos estudos por área terapêutica, em esclerose múltipla contactou-se com 5 estudos em fase ativa, 1 apenas em fase de submissão, e os outros 3 apenas em fase de exequibilidade. Já em AVC, foi acompanhado apenas um estudo em fase ativa, no entanto foi o estudo já referido, em fase aguda. Com os restantes 3 houve contacto na fase de submissão, sendo que num deles ainda foi possível acompanhar a sua exequibilidade antes. No que às restantes áreas diz respeito, contactou-se com os estudos em doença de Alzheimer, doença cardiovascular aterotrombótica e neuromielite ótica em fase ativa, com o estudo em polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica em fase de exequibilidade, e com o estudo em doença de Wilson em fase de submissão, tendo sido este o estudo que o promotor desistiu de realizar em Portugal.

O contacto com o Serviço de Neurologia durante o estágio permitiu participar no ensaio que incluiu o primeiro doente num ensaio em fase aguda no CHLO. Mais entusiasmante ainda, foi ter participado na coordenação da inclusão dos 2 doentes incluídos nesse ensaio num espaço tão curto de tempo. Foi claramente o estudo mais entusiasmante dos acompanhados, no que toca à dinâmica e organização que exigia, principalmente para a inclusão dos participantes. Além disso, deve ter sido o estudo em que se sentiu uma maior valorização do apoio da equipa de coordenação, da parte dos restantes elementos da equipa. Isto porque, por ser um ensaio em fase aguda, exigia ainda mais cuidados da parte da equipa do estudo, cuidados esses a somar aos cuidados da prática clínica, que numa Unidade de AVC são ainda mais exigentes que numa prática clínica de consultas, por exemplo. Ora, visto que a equipa de coordenação não tem de dar apoio à prática clínica e se pode focar apenas na investigação clínica, toda a equipa do ensaio procurava os elementos da equipa de coordenação para esclarecer dúvidas e resolver problemas. Além desta valorização, houve um momento que foi mais marcante relativamente a este estudo, quando passado poucos dias após a inclusão do primeiro doente, o Investigador Principal deste ensaio, que é o Diretor da Neurologia e do DIC, disse, perante toda a equipa médica presente numa reunião de Serviço, que tinha sido graças à equipa de coordenação que se tinha incluído o primeiro doente num ensaio em fase aguda no CHLO.

Este testemunho mostra que, apesar de o trabalho de um Coordenador ser bastante desgastante, podendo até causar algum desânimo, são momentos e reconhecimentos como este que dão uma energia extra, motivam a equipa e

provam que se pode fazer investigação clínica com muito mais sucesso tendo o apoio de uma boa equipa de coordenação.

3.2.4.2. Reumatologia

O Serviço de Reumatologia, apesar de não ter sido onde se acompanhou mais estudos, foi aquele no qual se sentiu que foi investido mais tempo do estágio. Ao todo, foi possível contar 178 tarefas realizadas em estudos da Reumatologia, exatamente o mesmo número que na Neurologia, mas com um menor número de estudos. Isso deve-se muito ao facto de o número de estudos que foram acompanhados em fase ativa ser igual ao da Neurologia, mas a percentagem de ensaios clínicos em fase ativa ser maior.

Olhando ao total de estudos acompanhados, os ensaios clínicos voltam a estar em maioria (Figura 11).

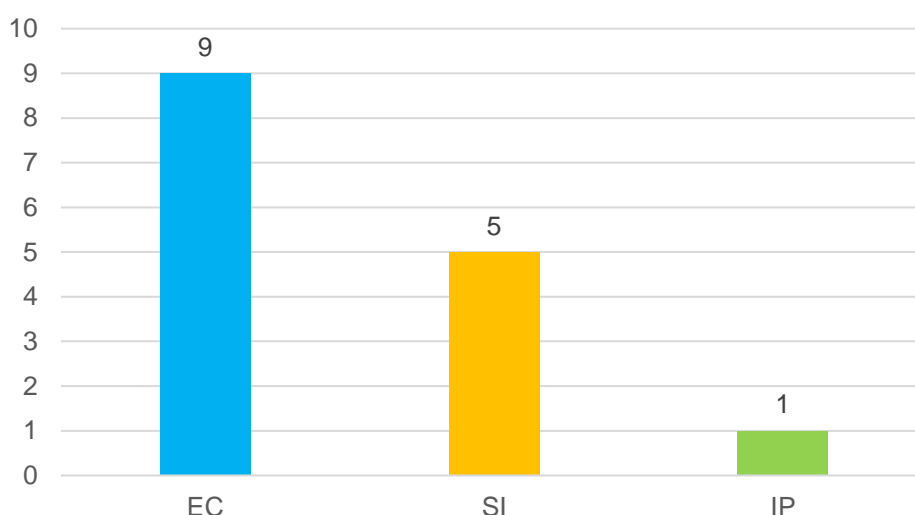


Figura 11. Número de estudos acompanhados no Serviço de Reumatologia durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção; IP: Intervenção de Procedimentos.

Indo ao detalhe dos números dos estudos ativos acompanhados, 5 dos 9 EC acompanhados estavam em fase ativa, tal como 3 dos 5 estudos SI e o único estudo de IP que foi acompanhado.

Relativamente aos restantes estudos, contactou-se com 1 dos ensaios clínicos apenas em fase de exequibilidade, para o qual Portugal não foi selecionado, outro em fase de submissão e os outros 2 apenas em fase de encerramento, tendo sido num deles que houve a oportunidade de acompanhar a

única visita de encerramento do estágio. No que diz respeito aos restantes estudos sem intervenção, foi acompanhado 1 apenas em fase de encerramento e o outro apenas em fase de submissão. Este último tinha a particularidade de ser um estudo em conjunto com o Serviço de Oftalmologia.

Fazendo agora uma análise por área terapêutica, na Reumatologia não houve uma diferença tão grande como na Neurologia relativamente ao número de estudos por área. Ainda assim, a espondilite anquilosante e a artrite reumatoide foram as áreas em que se acompanhou mais estudos (Figura 12).

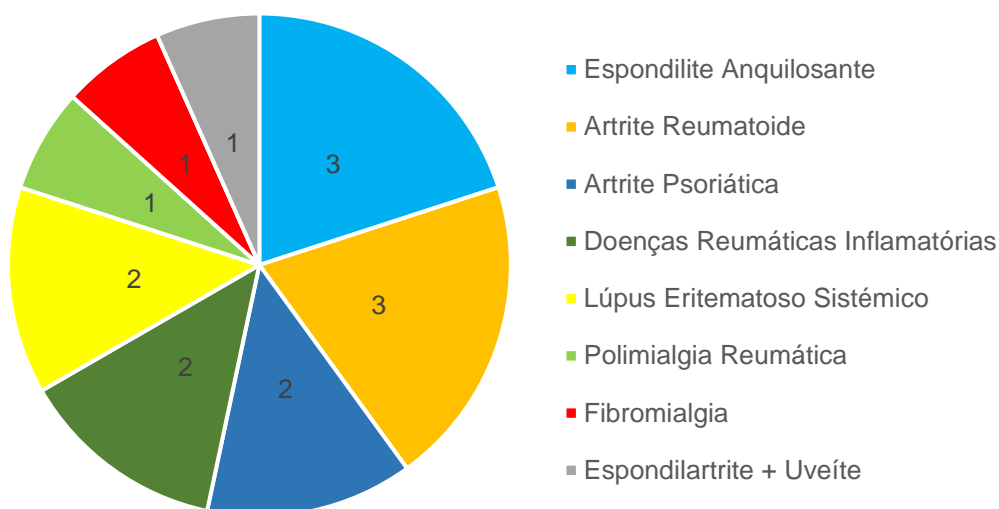


Figura 12. Número de estudos acompanhados no Serviço de Reumatologia ao longo do estágio de acordo com a área terapêutica.

No que toca à fase dos estudos acompanhados por área terapêutica, os 3 estudos acompanhados em espondilite anquilosante estavam em fase ativa, já dos 3 acompanhados em artrite reumatoide, apenas 2 estavam em fase ativa e o outro apenas foi acompanhado em fase de encerramento. Relativamente aos estudos em artrite psoriática e em doenças reumáticas inflamatórias (estudos que incluíam doentes com várias doenças dentro desta área), acompanhou-se 1 estudo de cada área em fase ativa e outro em fase de encerramento. Dos estudos em lúpus eritematoso sistémico, foi acompanhado 1 em fase ativa e o outro em fase de submissão. No que diz respeito às restantes áreas terapêuticas, contactou-se com o estudo em polimialgia reumática apenas na fase de exequibilidade, com o de fibromialgia em fase ativa e, por fim, com o estudo em espondilartrite e uveíte apenas na fase de submissão.

O Serviço de Reumatologia foi aquele que se destacou pelo ambiente que havia entre os elementos do Serviço. Apesar de ter sido bastante agradável trabalhar com todos os Serviços e de ter interagido com pessoas bastante profissionais e humanas em todos eles, a Reumatologia foi o Serviço que mais marcou pela amizade e à vontade que havia entre todos, quer fossem Médicos, Enfermeiras, Auxiliares, Administrativas, ou claro, Coordenadores. Apesar de não ser um aspeto tão profissional, o bem-estar no trabalho é das componentes mais importantes que deve existir em qualquer profissão, e para o qual, os colegas de trabalho contribuem bastante.

3.2.4.3. Gastreenterologia

O Serviço de Gastreenterologia, dos três com que mais se contactou, foi aquele com que se começou a contactar mais tarde. No entanto foi um Serviço em que se acompanhou ensaios clínicos bastante trabalhosos, nomeadamente os ensaios em doença de Crohn. Na Gastreenterologia foram contados 158 momentos em que se realizou tarefas em estudos do Serviço.

Neste Serviço a proporção entre EC e estudos SI é claramente desnivelada, sendo que foi acompanhado apenas um estudo SI, em que apenas se auxiliou na submissão do mesmo, e o número de EC com que se contactou é equivalente aos acompanhados na Neurologia e Reumatologia (Figura 13).

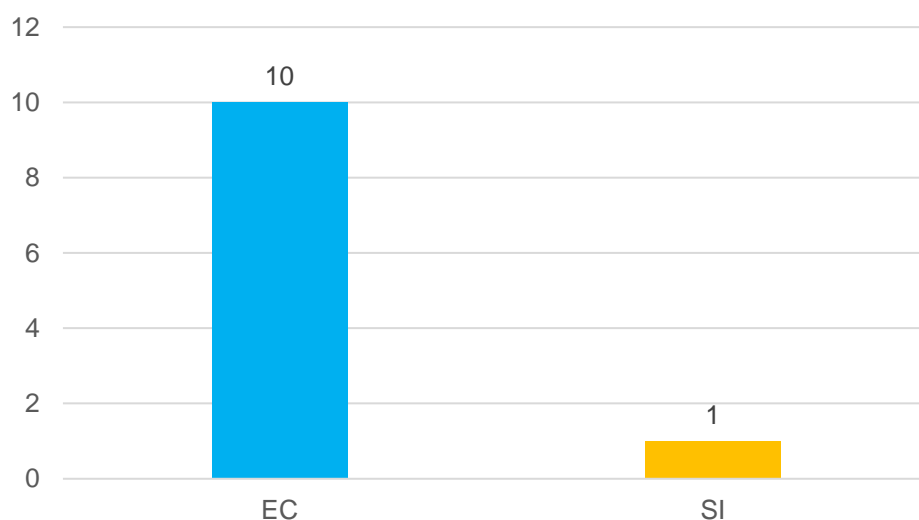


Figura 13. Número de estudos acompanhados no Serviço de Gastreenterologia durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção.

Relativamente aos 10 EC, contactou-se com 4 apenas em fase ativa, com 1 em fase de submissão e em recrutamento, com 3 apenas em fase de submissão e com 2 em fase de exequibilidade e de submissão.

Na análise por área terapêutica, a doença de Crohn foi claramente aquela com que teve mais se contactou neste Serviço (Figura 14), sendo que, além de trabalhosa por ser a área mais representada no número de estudos, foi também a área que mais atividades exigiu em cada um dos seus estudos ativos.

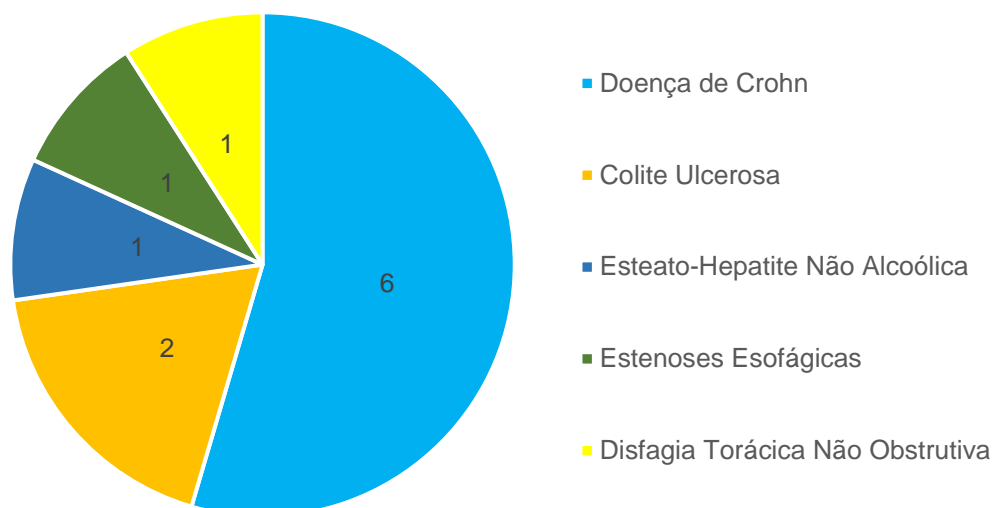


Figura 14. Número de estudos acompanhados no Serviço de Gastrenterologia ao longo do estágio de acordo com a área terapêutica.

Os 6 estudos com que se contactou em doença de Crohn faziam parte de dois programas de 3 estudos cada, sendo que foi acompanhado um dos programas na sua fase ativa, e o outro apenas em fase de submissão. Já nos estudos em colite ulcerosa houve oportunidade de acompanhar toda a fase de seleção de ambos, e ainda parte da submissão. Relativamente aos restantes, contactou-se com o estudo em esteato-hepatite não alcoólica apenas em fase ativa, com o estudo em estenoses esofágicas em submissão e fase ativa, sendo que não chegou a ser incluído nenhum doente neste estudo durante o estágio, e o estudo em disfagia torácica não obstrutiva foi o único estudo SI com que se contactou neste Serviço, no qual o contacto foi restrito apenas à fase de submissão.

Neste Serviço, a área terapêutica que foi mais marcante foi a doença de Crohn, não só por ter sido aquela com que mais se contactou, mas principalmente pela dinâmica dos ensaios que estavam a decorrer no CHLO e também pela envolvente clínica que têm. Antes de explicar esta última parte, é de realçar a

dinâmica que foi sentida e que vivida nestes ensaios. Principalmente na fase de inclusão dos doentes, uma vez que estes foram os ensaios com o período de *screening* mais complexo com que se contactou, sem contar com o ensaio em fase aguda em AVC. Períodos de *screening* com bastantes procedimentos, procedimentos complexos e critérios de elegibilidade difíceis de cumprir na íntegra tornavam estes ensaios tão complexos na fase de inclusão. Nestes estudos foi até necessário acompanhar colonoscopias para ajudar na gravação das mesmas. Toda a vivacidade destes ensaios dota um Coordenador ainda de mais traquejo para gerir e agir em situações bastantes distintas.

No que toca à envolvente clínica indicada no parágrafo anterior, isto refere-se à visão que estes ensaios dão para a falta de terapêuticas existentes para estes doentes, no meio de tantas já a ser comercializadas. Foi possível ver doentes a serem incluídos, e outros a serem *screening failures*, que já não tinham opções terapêuticas para controlar a doença. Posto isto, estes ensaios eram como uma nova luz para estes doentes, que podiam até vir a calhar no braço de placebo ou não responder ao fármaco em teste, mas pelo menos, em acordo com os seus Médicos, tentavam ter acesso a uma nova terapêutica, que lhes poderia acrescentar alguma qualidade de vida. Outro fator que fez olhar com outros olhos para esta doença, e consequentemente para os ensaios nesta área terapêutica, foi o facto de ter sido possível apoiar inclusões de doentes com pouco mais que 20 anos, que apesar de serem tão novos, já tinham tentado praticamente tudo, ou tudo mesmo para controlar a doença.

É muito importante reforçar que os ensaios clínicos têm muitas vezes esta componente de esperança para os doentes, que precisa de ser muito bem gerida, para não ser induzida falsa esperança, mas que precisa também de ser muito bem aproveitada, no sentido de fazer crescer ainda mais a investigação clínica em Portugal, e assim dar acesso a mais terapias inovadoras a mais pessoas.

3.2.4.4. Outros Serviços

E porque esta passagem pelo CHLO não se limitou apenas aos 3 Serviços anteriores, neste ponto é dada uma visão geral do contacto que existiu com os restantes Serviços. Nos restantes Serviços a proporção entre EC e estudos SI inverteu-se claramente (Figura 15), sendo que, possivelmente, o facto de ter sido

despendido menos tempo nestes Serviços advém em grande parte daí. Outro fator é o facto de nestes Serviços não haver tantos estudos a serem acompanhados pela equipa de coordenação, pelo que as tarefas e o tempo são também mais divididos entre os Serviços. Até a forma de organização do tempo de um Coordenador no HEM demonstra esta diferença, uma vez que, para uma melhor gestão da equipa de coordenação em termos de tempo e eficácia, estava estipulado que a semana de um Coordenador no HEM devia ser dividida com um dia para cada um dos Serviços de Neurologia, Reumatologia e Gastrenterologia, outro dia devia ser alocado a um destes Serviços, consoante o número de visitas ou tarefas mais urgentes em determinado Serviço, e apenas um dia sobrava para os restantes Serviços. Obviamente que toda esta organização do tempo servia como programação, uma vez que, de semana para semana, as necessidades de cada estudo e Serviço mudavam.

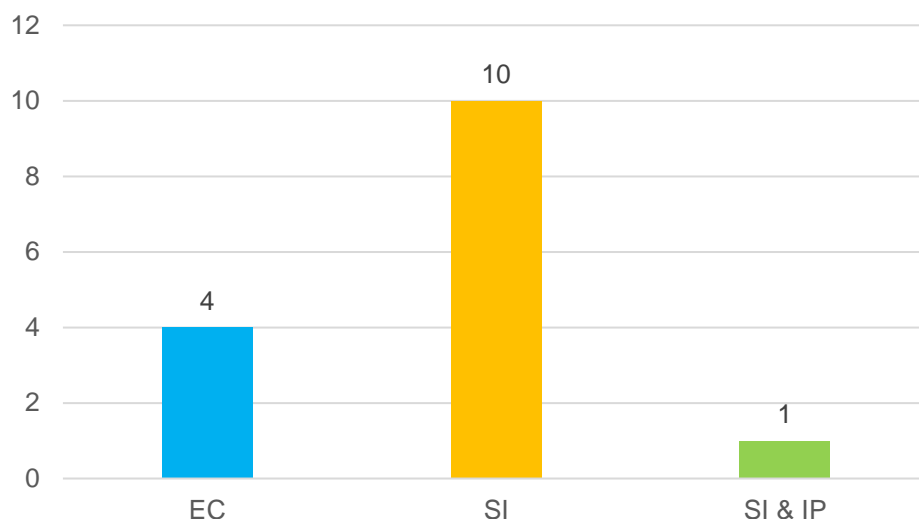


Figura 15. Número de estudos acompanhados nos outros Serviços (além da Neurologia, Reumatologia e Gastrenterologia) durante o estágio de acordo com a intervenção. EC: Ensaio Clínico; SI: Sem Intervenção; SI & IP: Sem Intervenção e Intervenção de Procedimentos.

Na Figura 16 é possível denotar a variedade de áreas com que ainda se contactou num estágio, que não foi assim tão longo. Claro está que os estudos representados incluem estudos com que se contactou apenas na fase de exequibilidade e outros que, ainda que em fase ativa, o contacto que existiu foi muito residual. Ainda assim, isto demonstra também um pouco o quão dinâmica é a vida de um Coordenador de Estudos no CHLO, pois no CHLO, os Coordenadores apoiam todos os Serviços onde o seu apoio é solicitado, interagindo com imensas

peças, situações diferentes e mais uma mão cheia de fatores que tornam a vida de um Coordenador num *multitasking* constante.

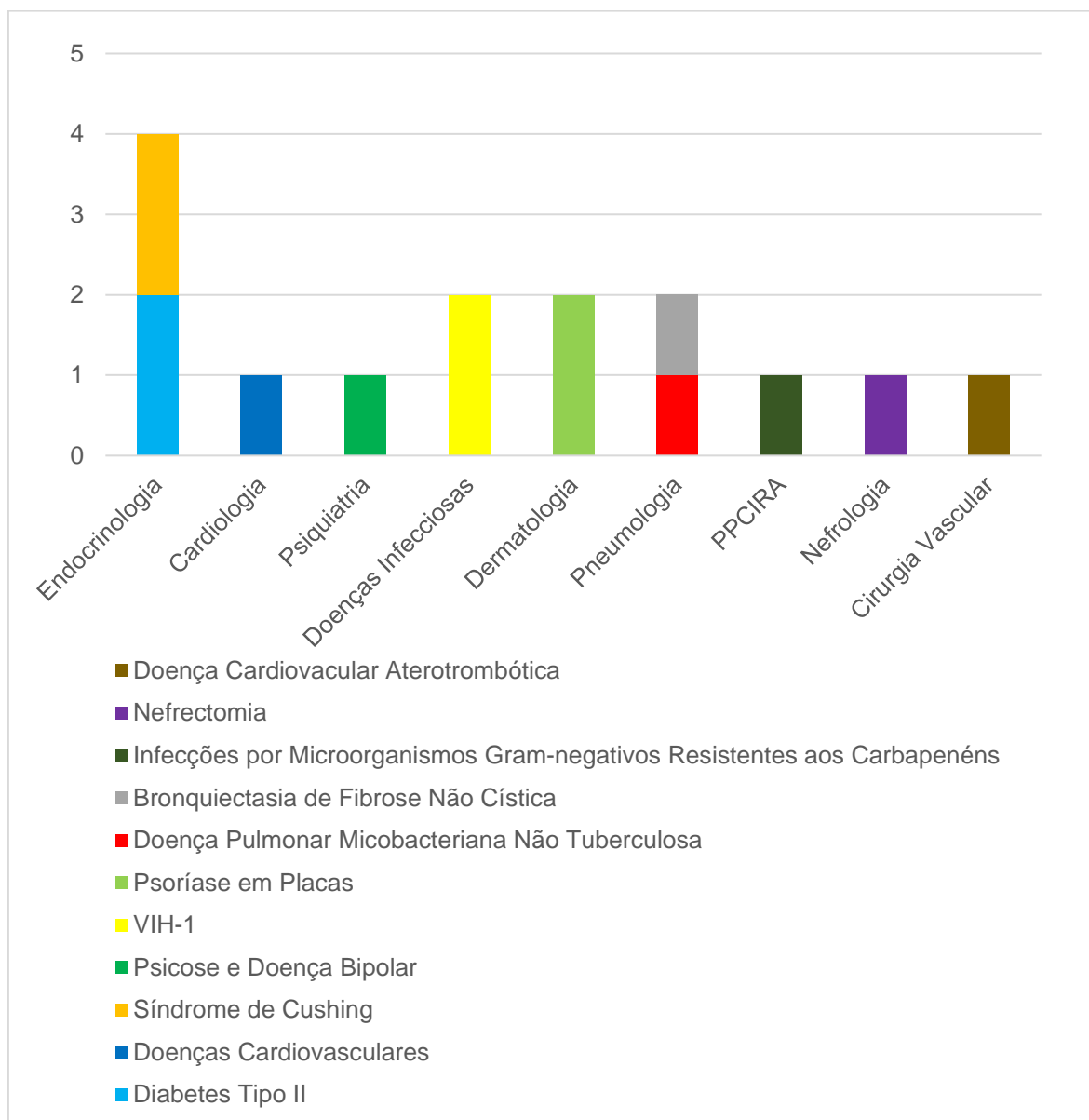


Figura 16. Número de estudos acompanhados nos outros Serviços (além da Neurologia, Reumatologia e Gastroenterologia) ao longo do estágio de acordo com a área terapêutica.

Por fim, nestes Serviços foram registrados 86 momentos em que se realizaram tarefas para estudos dos mesmos. Este número reforça o referido anteriormente, uma vez que mesmo juntando todos os Serviços além dos três primeiros, o número de tarefas é mais ou menos metade do que o de cada um desses Serviços.

Capítulo II – Unidades de Ensaaios Clínicos de Fases I e II: Aspectos Necessários ao Desenvolvimento de Condições para a Implementação de Ensaaios de Fases I e II em Unidades Hospitalares Portuguesas

Ao longo deste capítulo serão abordados sumariamente os principais objetivos dos ensaios clínicos de fases I e II, sendo depois feita uma revisão teórica sobre os aspetos necessários para a implementação deste tipo de ensaios. Por fim, é dada uma visão geral sobre a realidade portuguesa relativamente a estas fases dos ensaios clínicos e sobre a importância da sua implementação em Portugal.

1. Objetivos dos Ensaaios Clínicos de Fase I

De acordo com o já referido anteriormente, os ensaios clínicos de fase I são o primeiro contacto de novos fármacos com o ser humano, sendo por isso o ponto de partida da investigação clínica destes novos fármacos. Tendo isto em conta, percebe-se que nesta fase não existem ainda dados sobre os efeitos que estas novas moléculas têm no ser humano, por isso estes ensaios vão servir para isso mesmo, para a obtenção de dados de segurança e para começar a estudar a farmacodinâmica e farmacocinética das mesmas.¹²

Ao contrário dos ensaios a partir da fase II, os ensaios de fase I podem ser realizados em diferentes tipos de populações, relativamente à presença ou não da doença para a qual está a ser estudado o fármaco.

Muitas vezes os ensaios de fase I são realizados em indivíduos saudáveis, que, por norma, devem ter um índice de massa corporal normal, idade até aos 65 anos, baixo risco de sofrer de doenças físicas e mentais e ser capazes de entender e dar o seu consentimento informado (Tabela 1).¹²

Tabela 1. Critérios de elegibilidade gerais para ensaios clínicos de fase I em indivíduos saudáveis. Adaptado de “Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and candidates’ motivations of participation in phase I clinical trials”. VHB: Vírus da Hepatite B; VHC: Vírus da Hepatite C; VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana.¹²

Critérios de Inclusão Gerais	Critérios de Exclusão Gerais
Género masculino ou feminino	História de doenças
Idade entre 18 e 65 anos	Alergia à substância ativa ou excipientes do fármaco em estudo
Índice de massa corporal entre 20 e 28 kg/cm ²	História de reações adversas a fármacos semelhantes
Sem história de doenças	Fumador
Exame físico normal	Abuso de álcool e drogas
Eletrocardiograma normal	Participação noutro ensaio clínico nos últimos 3 meses
Parâmetros analíticos normais	Dificuldade em colaborar com requerimentos do ensaio
Análise toxicológica negativa	Ausência de consentimento informado
Serologias VHB, VHC e VIH negativas	Outras condições que possam resultar em maior risco ou compromisso da interpretação dos resultados
Capacidade de compreender e consentir participação	

Além destes, existem os ensaios clínicos de fase I em indivíduos doentes, em que o grande exemplo deste tipo de ensaios são os ensaios com tratamentos oncológicos. Ainda assim, por vezes, os ensaios de fase I são realizados em indivíduos com uma doença diferente da indicação para a qual o fármaco está a ser estudado, como por exemplo, um tratamento oncológico que é estudo numa população com um tumor sólido diferente do tumor para o qual o fármaco está a ser estudado.³ Como já referido anteriormente, os ensaios de fase I numa população com a doença em estudo apenas incluem doentes sem alternativas terapêuticas.²

Independente da população dos ensaios de fase I, esta fase da investigação clínica procura principalmente começar a conhecer o perfil de segurança dos fármacos, pelo que requer uma monitorização constante dos participantes e, consequentemente, uma equipa e instalações adequadas e capazes de dar resposta às exigências dos diferentes protocolos dos ensaios.^{12,13}

2. Objetivos dos Ensaios Clínicos de Fase II

Os ensaios clínicos de fase II são ensaios conduzidos numa população já mais alargada que os de fase I, sendo normalmente realizados com poucas centenas de participantes.³

Este tipo de ensaios, por norma, serve para fornecer dados sobre a melhor dose, dados iniciais sobre a tolerabilidade e aspetos graves de segurança, e dados

sobre a potencial eficácia na população alvo. De acordo com o já referido mais acima, os ensaios de fase II muitas vezes têm apenas um braço terapêutico, constituído por indivíduos com a doença alvo, de forma a obter dados sobre a resposta objetiva destes doentes à terapia. Posto isto, o objetivo primário dos ensaios de fase II é testar a eficácia inicial de uma terapia, ou seja, começar a explorar a sua eficácia, sendo por isso conhecidos como o início dos ensaios exploratórios. Esta fase dos ensaios clínicos funciona como porta para os ensaios de fase III, uma vez que, através dos dados obtidos dos ensaios de fase II, é possível criar hipóteses e desenhar os ensaios de fase III. Isto é importante uma vez que os ensaios de fase II não têm poder suficiente para demonstrar a eficácia das moléculas em estudo para os *endpoints* clínicos mais importantes, como por exemplo, remissão da doença ou sobrevivência. Assim, os ensaios de fase II assumem o papel de definir, entre todas as descobertas da ciência básica que chegam a esta fase, quais devem continuar a ser estudadas em populações bastante mais alargadas.^{3,14}

Os ensaios de fase II podem ser divididos em fases IIa e IIb. Normalmente, os ensaios de fase IIa são caracterizados por fornecer dados sobre a janela terapêutica do fármaco em estudo, ou seja, oferecem dados sobre a dose mínima eficaz e a dose máxima tolerada do produto em investigação. Já os ensaios de fase IIb são habitualmente aqueles em que são testadas várias doses da terapia em estudo, desde a dose mínima eficaz até à dose máxima tolerada, de forma a obter uma relação dose-resposta,¹⁴ e assim selecionar a(s) dose(s) que aparenta(m) ter uma melhor relação e testá-la(s) nos ensaios de fase III.

Um dos principais objetivos secundários dos ensaios clínicos de fase II é robustecer a caracterização do perfil de segurança do fármaco em estudo, através da análise dos eventos adversos e dos dados dos estudos de *PK/PD*.³

3. Aspetos Necessários à Implementação de Ensaios de Fases I e

II

De acordo com o já referido acima, os ensaios de fases I e II são essenciais no desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que selecionam e fornecem dados sobre as moléculas que chegam aos ensaios de larga escala (fase III) e, posteriormente, ao mercado e a toda a população. No entanto, estes são também

os ensaios que levantam mais questões relativamente à sua segurança, uma vez que os dados disponíveis sobre a ação das moléculas no ser humano ainda são reduzidos. Estas questões de segurança, em conjunto com a grande complexidade que existe normalmente neste tipo de ensaios, leva muitas vezes os promotores a ter de priorizar ou até a desistir do desenvolvimento de algumas moléculas do seu portefólio.¹ Tendo isto em conta, é ainda mais importante que os centros de ensaios selecionados para estes ensaios cumpram com todos os requisitos necessários, de forma a garantir a segurança dos seus participantes e a confiabilidade dos dados.

Apesar de muitas vezes os ensaios de fase II poderem ser realizados em centros de investigação sem grande especialização, os ensaios de fase I, por norma requerem uma maior especialização. No entanto, o número de unidades de ensaios clínicos especializados em realizar ensaios de fase I é muito reduzido. Por exemplo, em 2017, no Reino Unido, apenas 13 das 49 unidades de ensaios clínicos estavam registadas como unidades especializadas em gerar e conduzir ensaios de fase I. Outro exemplo são os números a nível Europeu, em que apenas cerca de um terço das unidades registadas na *ECRIN* conduzem ensaios clínicos de fase I, em comparação com as 85% que conduzem ensaios de fase III.¹

Esta necessidade de mais unidades de ensaios dedicadas, principalmente aos de fase I, pode ser colmatada, por exemplo, com a criação de unidades de ensaios de fase I em parceria com centros académicos. Este tipo de parcerias permitiria, não só a obtenção de mais recursos, como também uma aproximação das unidades de ensaios à investigação básica que é desenvolvida nos centros académicos. Ora, isto permitiria, além duma melhor condução dos ensaios, o desenvolvimento de ensaios próprios, dando seguimento a potenciais moléculas descobertas nesses centros académicos. A implementação deste tipo de unidades de ensaios requer, entre outros aspetos, uma estrutura organizacional, que inclua infraestruturas adequadas e dedicadas, assim como pessoal e serviços, equipas de investigação associadas à unidade e a implementação de *standard operating procedures (SOP)*.¹³

Antes de detalhar os aspetos que é necessário implementar para desenvolver uma unidade de ensaios de fases I e II, é importante perceber como se deve adquirir este conhecimento. Além de uma pesquisa semelhante à realizada para este relatório, mas mais aprofundada, é importante ir ao terreno e conhecer a realidade de outras unidades deste tipo. Este contacto com a realidade permite

perceber os processos chave para a gestão dos ensaios de fases I e II, e também aquilo em que diferem dos ensaios de fases III e IV. Além disso, permite adquirir conhecimento que depois pode ser aplicado no desenvolvimento de *SOPs* e de instruções de trabalho, que serão aplicadas depois no treino de todos os elementos da unidade e no desenvolvimento das atividades diárias.¹

Passando agora ao detalhe dos aspetos necessários para a implementação de unidades de ensaios de fases I e II, serão tidas como base as necessidades existentes para a implementação deste tipo de unidades para ensaios em oncologia, em parceria com centros académicos. No entanto, trata-se de aspetos, na sua maioria, gerais, que se aplicam a outros tipos de ensaios.

Em primeiro lugar, é fulcral ter uma organização que funcione de forma estruturada, de modo a criar equipas e processos especializados, para assim dar uma melhor resposta aos diferentes promotores na condução dos ensaios e, mais importante ainda, nos cuidados aos participantes. Além disto, o acesso ao conhecimento gerado nos centros académicos é fundamental para possibilitar o aumento de parcerias de investigação, e assim fazer crescer a investigação translacional. No entanto, para conseguir este crescimento é necessário criar uma estrutura organizacional, em que a interação entre a unidade de ensaios e o centro académico seja bastante forte, ligação essa que pode ser criada através de reuniões regulares, para discussão da investigação em curso, dos doentes em estudo e da gestão de toda a organização em geral. Esta estrutura organizacional deve ainda ter em foco o compromisso e dedicação dos seus trabalhadores para com a organização, uma vez que isto aumenta o compromisso a longo prazo e, conseqüentemente, aumenta a especialização das equipas. Este tipo de dedicação e especialização aumenta o interesse de outros promotores, que atrairá mais ensaios.¹³

Idealmente, uma unidade de ensaios de fase inicial deveria conseguir uma unificação das atividades dos ensaios clínicos de todas as áreas terapêuticas, de forma a aumentar a eficiência e qualidade da performance da unidade. Esta unificação pode ser conseguida com a implementação dos aspetos seguintes.¹³

Desde logo, é fulcral ter uma clínica dedicada a este tipo de ensaios em várias áreas terapêuticas, de forma a representar um recurso central, não só para as equipas de investigação, como também para os doentes. Esta clínica deve ser capacitada de compartimentos que tenham espaço suficiente para a realização de

exames, que sejam adequados ao trabalho dos diferentes profissionais de saúde, e que incluam espaços para, por exemplo, obtenção do consentimento informado dos participantes e para arquivo da documentação dos ensaios.¹³

É também de maior importância que estas unidades de ensaios incluam uma unidade dedicada apenas aos tratamentos dos participantes dos ensaios, em que haja todos os elementos necessários para que esses tratamentos sejam administrados da forma mais segura e cómoda possível. Como por exemplo, é importante ter um número de camas suficiente para acomodar os participantes que se prevê ter incluídos em ensaios com essa necessidade. Estes ensaios são também muito característicos pela monitorização contínua que é exigida pelos protocolos dos estudos, pelo que é necessário ter uma equipa de enfermagem com experiência nestas práticas, de forma a reconhecer possíveis eventos adversos mais eficazmente. Por vezes, esta monitorização contínua dos ensaios de fase I exige disponibilidade de 24 horas, incluindo fins de semana, pelo que é necessário ter equipas de dimensão adequada a preencher todo esse tempo.¹³

Em estreita ligação com a unidade de tratamentos, ou por vezes até incluído nela, deve existir espaço dedicado à realização de eletrocardiogramas, ou outros exames cardíacos, e um laboratório, de forma a dar resposta aos estudos de *PK/PD*, que são tão comuns nesta fase dos ensaios clínicos. O laboratório deve ser capacitado de condições para o processamento imediato das amostras do estudo, para o seu armazenamento, controlo e envio, documentando todo o processo, de cada amostra de cada participante, especialmente para tornar as atividades de monitorização mais práticas e eficazes.¹³

Relacionado ainda com as infraestruturas, é muito importante ter também serviços farmacêuticos com capacidade de preparação dos fármacos a usar nos ensaios, e de corresponder às expectativas dos promotores no que toca à manutenção do ciclo de vida dos produtos experimentais, e também equipamentos de imagiologia capazes de realizar os exames que possam ser requeridos nos ensaios de fase inicial.¹³

De acordo com o já referido, é muito importante ter pessoal dedicado e comprometido para com a unidade. É crucial garantir a existência de pessoal de apoio administrativo e financeiro, equipas de laboratório adequadas, gestores de documentação e dados, equipas clínicas para dar a resposta prevista aos ensaios, pessoal especializado em assuntos regulamentares, e coordenadores de estudos

(Figura 17). De notar que a quantidade de pessoal de cada equipa varia consoante o tipo de estudos, sendo que, por norma, os ensaios de fase inicial são aqueles que exigem equipas mais dedicadas e numerosas. De realçar ainda que estas equipas devem crescer de acordo com o crescimento do número de ensaios no centro, principalmente o pessoal essencial, nomeadamente o pessoal de assuntos regulamentares e coordenadores de estudos, que deve ser aumentado antes do início de novos estudos, de forma a que a sua gestão seja feita da forma mais competente desde o seu início. Deve ainda ser feita uma previsão anual dos novos estudos a iniciar no centro, de forma a que seja recrutado mais pessoal, de acordo com as necessidades identificadas.¹³

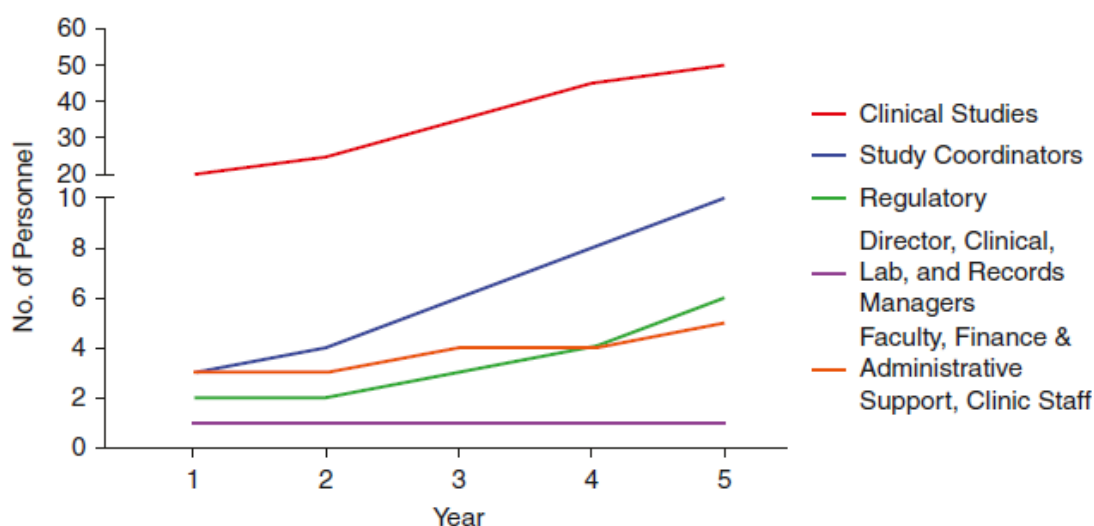


Figura 17. Pessoal necessário numa unidade de ensaios clínicos de fase inicial. Adaptado de “Practicalities of Setting Up a Phase I Clinical Trial Unit Within an Academic Center”¹³

Tal como também já foi referido, é importante a elaboração de *SOPs* que guiem o trabalho de todas as equipas. Devem ser elaboradas e implementadas *SOPs* para a inclusão dos participantes, reportar eventos adversos e eventos adversos graves, administração do produto de investigação, estudos de *PK/PD*, atividades financeiras, entre muitas outras.¹³ Basicamente, deve ser criado um sistema de gestão da qualidade, que inclua *SOPs* e instruções de trabalho, que cubram todas as atividades a realizar na unidade de ensaios.

Por fim, é também importante garantir que a negociação dos contratos dos estudos se dá de forma rápida e eficaz, e que a Administração aprova os estudos rapidamente, uma vez que este é um dos aspetos que os promotores procuram nos

centros. Ao garantir esta celeridade, sem colocar em causa a efetividade do trabalho, consegue-se atrair o interesse de mais promotores.¹³

4. Visão sobre a Realidade Portuguesa e a Importância da Implementação de Ensaios de Fases I e II em Portugal

De acordo com o já referido, os ensaios de fases I e II permitem o acesso dos doentes a novas medicações bastante mais cedo, do que se apenas tivessem acesso a elas quando chegassem ao mercado. Obviamente que não se pode deixar de parte todas as questões de segurança que existem nestes ensaios, e o facto de que muitos dos doentes que participam neles, principalmente nos de fase I, acabam por ver a sua esperança de encontrarem a sua salvação nestes ensaios a desaparecer. Ainda assim, é importante reforçar que muitos destes ensaios, e mais uma vez falando mais especificamente dos de fase I, incluem doentes sem qualquer alternativa terapêutica,² por isso torna-se muito importante atrair mais estes ensaios para Portugal, para dar acesso a mais possibilidades terapêuticas aos doentes portugueses. E claro está que, quantos mais ensaios deste tipo se realizarem em Portugal, maior é a probabilidade de ter mais ensaios com moléculas realmente eficazes a decorrer em território nacional.

No dia 16 de janeiro de 2021, foi realizada uma pesquisa no ClinicalTrials.gov, que apesar de não conter todos os ensaios clínicos a nível global, é a maior base de dados de ensaios clínicos do mundo. Esta pesquisa serviu para saber o número total de ensaios a decorrer, ou prestes a iniciar, que aqui estavam registados, fazendo mais uma vez a sua divisão pelas 4 fases dos ensaios clínicos. Nesta pesquisa foram ainda filtrados os estudos, para saber quantos deles estavam ou iriam decorrer em Portugal, e quais os centros de ensaios participantes.

Nesta pesquisa foram encontrados mais ensaios de fase II e I, por essa ordem, registados, vindo os de fase III a seguir e, por último, os de fase IV (Figura 18).¹⁵

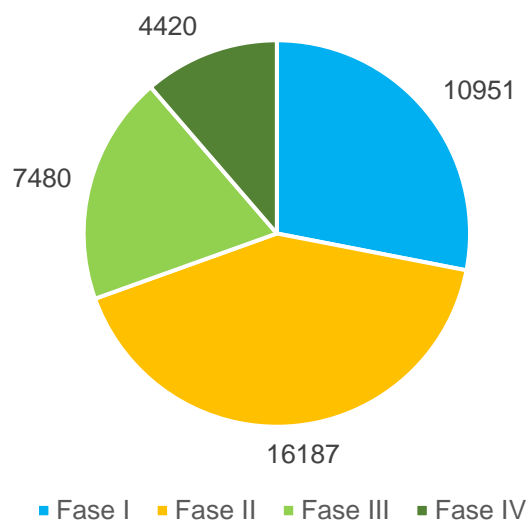


Figura 18. Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 16Jan2021.

No entanto, ao filtrar os números para os ensaios em Portugal, esta ordem inverteu-se claramente, passando os ensaios de fase III a estar em clara maioria e os de fase I passam a ser quase inexistentes. De realçar que, ainda assim, os ensaios de fase II estão em maior número que os de fase IV (Figura 19).¹⁵

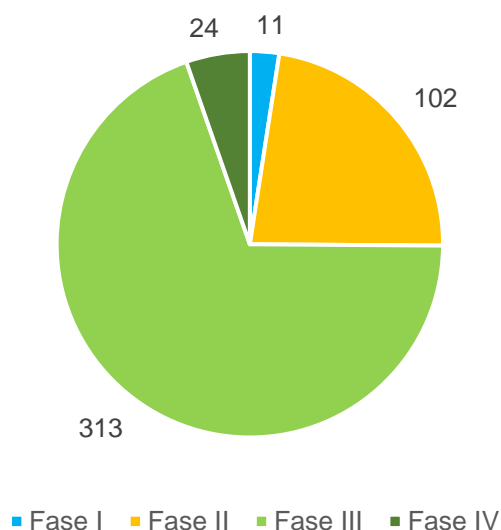


Figura 19. Número de ensaios clínicos registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar em Portugal a 16Jan2021.

De forma a tornar estes números comparáveis com os números a nível global, pode-se olhar para a percentagem de estudos de cada uma das fases em Portugal, relativamente aos números a nível global. Assim, dos ensaios clínicos em análise realizados a nível global, apenas 0,10% dos de fase I, 0,63% dos de fase

II, 4,18% dos de fase III e 0,54% dos de fase IV estão a decorrer ou perto de iniciar em Portugal.¹⁵

Ora, ainda que não estejam aqui representados todos os ensaios clínicos a nível global, estes números representam claramente que a quantidade de ensaios clínicos a decorrer em Portugal é muito baixa, mas principalmente no que aos ensaios de fase I diz respeito, em que apenas 1 em cada 1000 ensaios registados no ClinicalTrials.gov tem pelo menos um centro em Portugal.

Olhando para os números libertados pelo Infarmed no final de 2020, é possível observar que o número de submissões de ensaios de fase I já cresceu, principalmente depois de 2015, em que subiu praticamente para o dobro (Figura 20).⁹ De referir que estes números são também mais expressivos que os retirados do ClinicalTrials.gov, mas isso pode ser justificado com o facto já referido acima, de no ClinicalTrials.gov não estarem registados todos os ensaios, enquanto que os números lançados pelo Infarmed são dados completos da realidade nacional. Ainda assim, é importante reforçar que, apesar deste crescimento no número de submissões de ensaios de fase I em Portugal, isto não significa que a percentagem de ensaios de fase I a serem realizados em Portugal, relativamente ao número total global, tenha aumentado, uma vez que o número global de ensaios de fase I pode ter também aumentado.

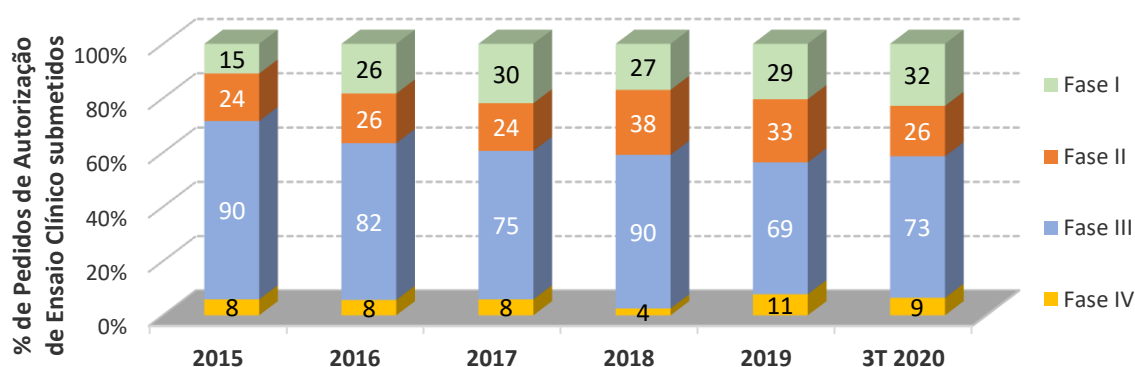


Figura 20. Número de ensaios clínicos submetidos ao Infarmed desde 2015 até ao 3º trimestre de 2020 por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de [Evolução anual 2005 ao 1º Semestre 2020](#)⁹.

Mesmo tendo em conta os números do Infarmed, continua a ser muito importante criar condições para atrair mais destes ensaios para Portugal. De realçar também que não basta um centro ter essas condições, uma vez que normalmente os promotores, antes de fazerem a seleção dos centros de ensaios, fazem a

seleção dos países onde os ensaios vão decorrer, sendo que para isso, por norma, serão avaliadas as condições de vários centros do mesmo país.

Posto isto, é também importante analisar onde decorrem atualmente os ensaios clínicos de fase I em Portugal. Após a realização da pesquisa referida anteriormente, o Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto é claramente o centro de ensaios com um maior volume de ensaios de fase I em Portugal registados no ClinicalTrials.gov, a decorrer ou prestes a iniciar. De notar que mais de metade dos ensaios de fase I a decorrer ou prestes a iniciar em Portugal, que estão registados no ClinicalTrials.gov, têm o IPO do Porto como centro participante (Figura 21).¹⁵ Isto, em princípio, será um indicador de boas condições e organização existentes neste IPO, podendo servir de modelo, ou pelo menos como base, para a criação de melhores condições noutros centros de ensaios para atrair mais ensaios de fase I para Portugal.

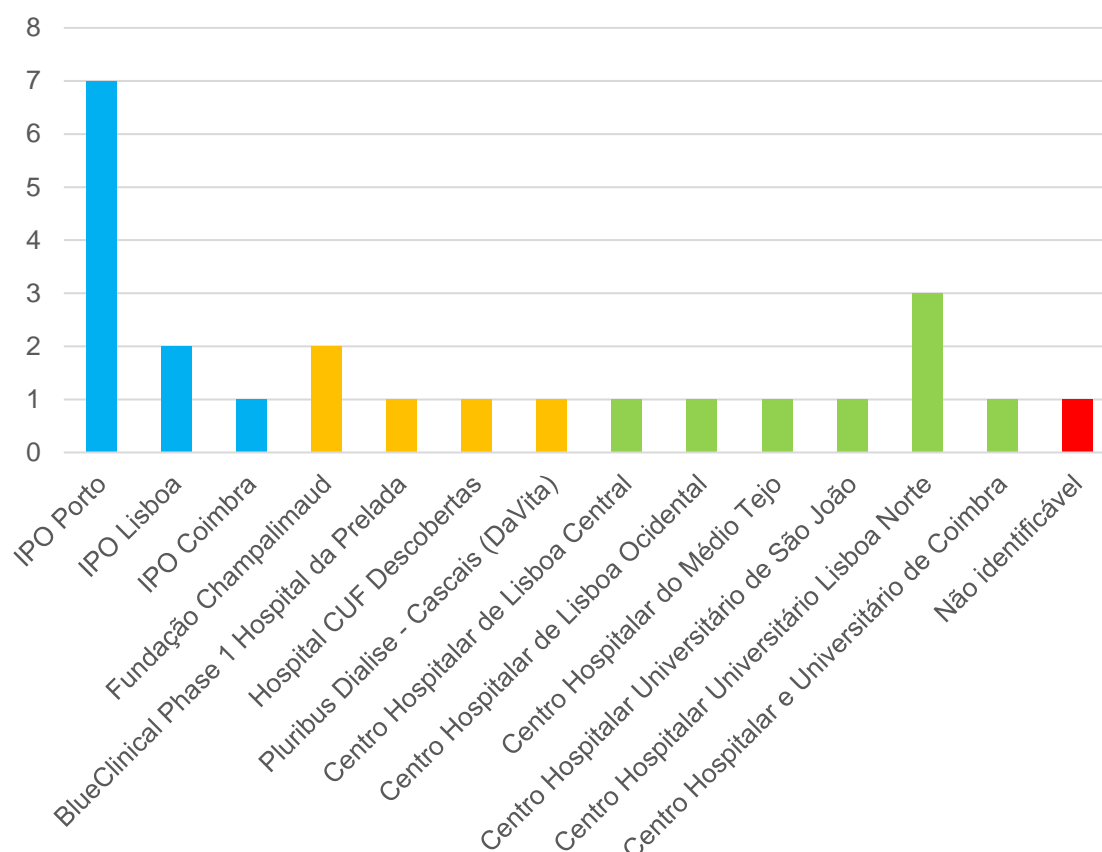


Figura 21. Número de ensaios clínicos de fase I em centros de investigação portugueses registados no ClinicalTrials.gov a decorrer ou perto de iniciar a 16Jan2021.

Este gráfico está organizado por cores, de forma a facilitar também a sua interpretação. As barras laranjas correspondem às entidades privadas, já as azuis dizem respeito aos 3 hospitais do IPO e as verdes aos restantes centros hospitalares do setor público. A barra vermelha representa um ensaio em que apenas foi possível identificar que se realiza num centro do Porto e em outro de Lisboa.

Com estes dados consegue-se perceber uma tendência, em grande parte causada pelo IPO do Porto, para a realização deste tipo de ensaios em centros dedicados à oncologia, como é o caso do IPO. Isto também porque, muitos dos ensaios clínicos de fase I com participantes doentes, são realizados em oncologia.

Apesar de nesta pesquisa, o número de ensaios de fase I em entidades privadas ser residual, à partida estas entidades terão mais recursos para conseguirem criar condições à realização de ensaios de fase I. Um exemplo disso é a BlueClinical Phase 1 Hospital da Prelada, que é uma unidade dedicada à realização de ensaios de fase I, nomeadamente em participantes saudáveis, e que decerto terá mais ensaios a decorrer do que os registados no ClinicalTrials.gov. De qualquer forma, será um centro de ensaios a usar como modelo para a implementação de mais centros de ensaios de fase inicial.

Por fim, as unidades hospitalares públicas, além do IPO, representam a camada mais residual no número de ensaios de fase I em Portugal, sendo que existem muito poucos centros a conduzir ensaios de fase I, e dos que o fazem, ainda menos têm mais que um destes ensaios a decorrer. Este parece também ser o grupo de centros onde, à partida, será mais desafiante implementar uma unidade de ensaios clínicos de fase I, ou pelo menos criar as condições necessárias para atrair os promotores e conduzir os seus ensaios. Desde logo, porque os recursos são mais limitados e a possibilidade de investimento de alguns desses recursos em unidades de investigação é mais restrita e burocrática, uma vez que se está a falar de recursos públicos. Ainda assim, poderá ser neste tipo de centros que se deverá investir para a criação deste tipo de unidades. Isto porque os hospitais públicos são aqueles que prestam serviços a mais pessoas, logo a população que poderia vir a beneficiar do acesso as estas novas terapias experimentais seria maior. Assim, além de um investimento em investigação, seria também um investimento no aumento do leque de cuidados de saúde e de terapêuticas disponíveis.

Discussão Geral

As equipas de coordenação de estudos assumem cada vez mais um papel fundamental dentro das equipas de investigação dos centros de estudos clínicos. Ao longo do estágio foi possível conhecer esta realidade na primeira pessoa, o que permitiu comprovar que esta realidade vai muito além daquilo que se aprende numa sala e do que se lê em livros e artigos. Ainda assim, não deixa de ser muito importante a formação dos Coordenadores, uma vez que ao assumirem cada vez mais um papel central nos centros de ensaios, também a sua formação deve ser cada vez mais especializada na área da investigação clínica. Esta afirmação realça a importância da existência de cursos como o MEGIC, que fornece um grande *background* teórico aos seus alunos e a possibilidade de realização de estágio, que permite conhecer muito da realidade do mundo do trabalho, que vai muito além da teoria, oferecendo assim uma formação bastante completa.

Neste estágio em coordenação de estudos clínicos foi possível registar um total de 662 tarefas. De registar que este número está longe de ser preciso, uma vez que é muito difícil um Coordenador de Estudos conseguir registar todas as tarefas que realiza no meio de toda a agitação dos seus dias. No entanto, é um número aproximado, que representa uma média de cerca de 9,32 tarefas por dia e de 1,17 tarefas por hora. Mais uma vez, isto são números simbólicos, que, no entanto, dão uma ideia sobre como poderá ser um dia de um Coordenador. Importante não esquecer que há tarefas que demoram várias horas, o que significa que muitas outras são realizadas dentro de apenas uma hora.

Olhando ao plano de atividades e tendo em conta todas as tarefas descritas ao longo do Capítulo I, é possível perceber que todas as tarefas previstas foram realizadas e que as expectativas foram ultrapassadas. Em jeito de resumo, são listadas abaixo as tarefas realizadas ao longo do estágio:

- Recolha de acordos de confidencialidade e apoio na resposta a questionários na fase de exequibilidade dos estudos;
- Participação em visitas de qualificação;
- Elaboração e recolha de documentação para submissão de estudos da iniciativa do investigador e da indústria;
- Apoio na elaboração de CVs;
- Revisão de protocolos de estudos da iniciativa de investigadores;

- Tradução e elaboração de documentos major, como sinopses de protocolos e FCIs;
- Preparação de dossiês de submissão de estudos da iniciativa de investigadores do CHLO ao CA e à CES do CHLO;
- Apoio na obtenção de certificações de aparelhos específicas para alguns ensaios clínicos;
- Participação em visitas de início;
- Apoio aos Investigadores na identificação e recrutamento de participantes;
- Elaboração de guiões, *checklists* e outras *worksheets* para apoio durante as visitas dos participantes;
- Elaboração de calendários de visitas;
- Elaboração, montagem e manutenção de dossiês de participantes;
- Organização e manutenção de *ISFs*;
- Treino de alguns novos elementos das equipas de investigação;
- Montagem de *kits* para estudos da iniciativa de investigadores do CHLO;
- Preparação de todos os tipos de visitas de participantes, incluindo:
 - Marcação de consultas;
 - Marcação de exames;
 - Marcação de Hospital de Dia;
 - Aviso aos participantes e a todos os elementos das equipas;
 - Marcação de táxis para transporte dos participantes;
 - Requisição de transporte de amostras biológicas;
 - Revisão de eventos adversos e medicação concomitante *ongoing*.
- Acompanhamento e gestão de todos os tipos de visitas de participantes;
- Gestão de amostras biológicas durante as visitas dos participantes e envio das mesmas;
- Preenchimento de diferentes *CRFs* (incluindo organização de um *CRF* em papel);
- Gestão de despesas dos participantes para o seu reembolso;
- Acompanhamento de visitas de monitorização e resolução de pendentes durante as mesmas com os *CRAs*;
- Participação em visitas de monitorização telefónicas;

- Reuniões com promotores;
- Reporte de *Serious Adverse Events (SAE)* e *follow up* dos mesmos;
- Resolução de pendentes das visitas de monitorização com diferentes membros das equipas;
- Apoio aos Investigadores Principais na definição da distribuição de verbas dos estudos pelos elementos das suas equipas e indicação aos Serviços Financeiros da distribuição definida;
- Apoio diário às equipas de investigação para resolução de assuntos não planeados;
- Apoio na resolução de pendentes para encerramento de estudos;
- Acompanhamento de uma visita de encerramento.

Com a realização de todas estas tarefas e com a dinâmica que se fez sentir praticamente todos os dias, é possível afirmar que esta experiência enquanto Coordenador de Estudos Clínicos forneceu imensas *skills*, que permitiram continuar a trabalhar como Coordenador de Estudos no CHLO, contratado pela NOVA CRU, durante mais 9 meses, e estar atualmente a trabalhar como *CRA* numa das *CROs* do top 3 mundial.

Relativamente ao tema das unidades de ensaios clínicos de fases I e II, é um tema que suscita bastante interesse, principalmente as unidades de ensaios de fase I, e que tem muito para ser explorado em Portugal e nos hospitais do setor público.

De seguida são detalhados alguns pontos que possivelmente deveriam ser implementados na maioria das unidades de ensaios em Portugal, nomeadamente no que aos centros públicos diz respeito, para a atração e realização de mais ensaios de fase inicial.

Em primeiro lugar, a visita a centros de ensaios de fase I para adquirir conhecimento sobre as suas práticas e sobre detalhes para a implementação deste tipo de centros. Exemplos que poderiam ser seguidos aqui, tal como referido acima, poderiam ser a BlueClinical Phase 1 Hospital da Prelada, uma vez que é uma unidade dedicada a ensaios de fase I, e o IPO do Porto, tendo em conta os números da pesquisa realizada no ClinicalTrials.gov. No entanto, sendo a unidade da

BlueClinical uma unidade dedicada a ensaios de fase I em participantes saudáveis, seria mais interessante para os hospitais usar o IPO do Porto como modelo, uma vez que ambos prestam serviços a populações de doentes.

Além desta pesquisa para um melhor conhecimento dos aspetos necessários, é importante a implementação de um departamento dedicado à investigação clínica com o número adequado de pessoal. Desde logo com Coordenadores de Estudos suficientes para dar resposta ao número de estudos a decorrer, e, de preferência, ter uma equipa de Coordenadores dedicada apenas aos ensaios de fase I. Seria importante incluir também na equipa pessoas responsáveis pela parte regulamentar dos ensaios, nomeadamente pelas tarefas relacionadas com a submissão dos estudos, e que poderiam ficar responsáveis também pelo apoio às exequibilidades. Por último, seria importante adicionar também pessoal especializado na negociação de contratos de ensaios e pessoal que fizesse a gestão dos reembolsos a fazer aos participantes e dos pagamentos a fazer às equipas dos estudos. A inclusão de pessoal dedicado às submissões e à negociação dos contratos financeiros iria melhorar também o tempo de aprovação dos estudos, que é um dos parâmetros que os promotores por norma avaliam para a seleção dos seus centros de ensaios.

Outro aspeto muito importante, seria a inclusão deste departamento dentro de uma unidade especificamente dedicada a este tipo de ensaios. Este é um ponto talvez mais crítico que a inclusão de mais pessoal, uma vez que, além de recursos financeiros, requer espaço, que muitas vezes já não existe. Ainda assim, a inclusão de equipas dedicadas à investigação clínica, ou pelo menos, a atribuição de parte das horas de trabalho, de médicos, enfermeiros, etc, para dedicação à investigação clínica, seria um aspeto que deveria ser repensado. Além disto, seria muito importante incluir disponibilidade de 24 horas de serviços como laboratório e farmácia, a acrescentar às equipas médicas e de enfermagem, uma vez que muitos dos ensaios de fase I requerem monitorização contínua durante alguns dias.

De notar ainda que a elaboração de vários *SOPs* e instruções de trabalho seria muito importante, uma vez que identificariam precisamente quem deveria fazer o quê, criando uma maior produtividade e eficácia nas atividades.

De realçar que as parcerias com centros académicos, nomeadamente com faculdades de medicina, poderá ser um fator a ter em conta, pois poderá significar

um aumento de recursos financeiros e humanos, além de poder contribuir para a formação de mais pessoal médico na área da investigação clínica.

Ao longo desta secção foram referidos mais vezes os aspetos necessários à implementação de unidades de ensaios fase I, isto porque uma unidade de ensaios que cumpra os requisitos para a realização de ensaios de fase I, à partida será uma unidade capaz de realizar ensaios em qualquer uma das fases de desenvolvimento clínico.

Por fim, deixar apenas a nota de que, como se trata de um relatório de estágio, não foi possível aprofundar esta pesquisa sobre as unidades de ensaios de fases I e II. No entanto seria interessante pesquisar sobre os números completos destes tipos de ensaios a decorrer em Portugal, o local onde decorrem e as condições desses centros de ensaios, para melhor entender a realidade nacional, o benefício da implementação dos mesmos e o que fazer para conseguir essa implementação. Além disso, seria importante fazer um estudo financeiro sobre os ensaios clínicos em geral, detalhando o montante recebido pelos hospitais e também a poupança que existe com a realização de ensaios clínicos para o Serviço Nacional de Saúde. Relativamente aos ensaios de fases I e II, seria até importante perceber se a sua realização será mais vantajosa a nível financeiro que a dos ensaios das outras fases.

Conclusão

Em suma, este estágio ultrapassou todas as expectativas, tendo permitido realizar tarefas em todas as fases de um estudo clínico, conhecer a dinâmica que existe no dia a dia de um Coordenador de Estudos Clínicos e contactar com um leque variadíssimo de tipos de estudos e com diferentes áreas terapêuticas. Este último aspeto permitiu, além de ganhar experiência e conhecimentos na coordenação de estudos, ganhar conhecimentos clínicos em diversas áreas terapêuticas.

Este estágio fez a ponte de ligação entre a teoria e a prática, entre o aluno e o trabalhador, e permitiu começar a construir uma carreira profissional. Foi também este estágio que fez crescer este interesse pelas unidades de ensaios de fase inicial, nomeadamente nos de fase I, e fez sentir que muito mais pode ser feito para atrair estes ensaios para Portugal, essencialmente através do investimento na investigação clínica.

Por tudo isto, é possível afirmar que este estágio foi uma excelente conclusão do MEGIC, tendo sido muito bem sucedido.

Bibliografia

1. Brown SR, Sherratt D, Booth G, et al. Experiences of establishing an academic early phase clinical trials unit. *Clin Trials*. 2017;14(4):349-356. doi:10.1177/1740774517710250
2. Ferrell B, Chung V, Koczywas M, et al. *Spirituality in Cancer Patients on Phase 1 Clinical Trials*. Vol 29.; 2020. doi:10.1002/pon.5380
3. Singh P, Shen Y, Hunt KK. Trial Design: Overview of Study Designs. In: *Clinical Trials*. ; 2020:37-45. doi:10.1007/978-3-030-35488-6_4
4. NOVA IMS. NOVA CRU. <http://novacru.unl.pt/>. Published 2017. Accessed January 17, 2021.
5. SPMS. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. <https://www.chlo.min-saude.pt/>. Accessed January 18, 2021.
6. European Medicines Agency (EMA). *Guideline Good Clinical Practice E6(R2)*. Vol 6.; 2018:1-68.
7. Assembleia da República. *Lei n.º 21/2014 Da Investigação Clínica, Alterada Pela Lei n.º 73/2015*.; 2014;pags. 2450-2465.
8. Siccardi MMZJMA. Pharmaceuticals. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2020. <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/27087/>.
9. Infarmed. Evolução anual 2005 ao 1Semestre 2020. 2020. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>. Published 2020. Accessed January 14, 2021.
10. U.S. National Library of Medicine. Glossary of Common Site Terms. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>. Published 2020. Accessed January 24, 2021.
11. Infarmed. Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed&_101_assetEntryId=27949&_101_type=content&_101_urITi. Accessed January 25, 2021.
12. Salvatierra A, Lioba I, Pérez M, Mateus J, Grau S, Aldea-Perona A. Healthy volunteer profile: Levels of anxiety, depression, socioeconomic aspects and candidates' motivations of participation in phase I clinical trials. *Ansiedad y Estrés*. 2020;26(2-3):83-90. doi:10.1016/j.anyes.2020.03.003
13. Hong DS, Marcelo-Lewis KL, LoRusso P. Practicalities of Setting Up a Phase I Clinical Trial Unit Within an Academic Center. In: *Phase I Oncology Drug Development*. ; 2020:71-84. doi:10.1007/978-3-030-47682-3_4
14. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, et al. Reassessing Phase II Heart Failure Clinical Trials: Consensus Recommendations. *Circ Hear Fail*. 2017;10(4):1-15. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003800
15. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed January 16, 2021.

Anexo A – Plano de Atividades

Universidade Nova de Lisboa
NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública
Universidade de Aveiro, Departamento de Ciências Médicas
Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC)

Plano de Atividades

Nome da Instituição: NOVA Clinical Research (NOVA CRU) – Clinical Trial Unit da Universidade NOVA

Nome do Estagiário: Tiago José Ferreira dos Reis Souto

Tipo de instituição
Clinical Trial Unit

Tópico do Estágio: Start-up, Monitorização e Coordenação de Estudos

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora do estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Nélia Gouveia	PhD Investigação Clínica	Coordenadora NOVA CRU	5	5
Sara Maia	PhD Ciências Biomédicas	Coordenadora de Estudos no CHLO	4	10

Tarefas que constituem o plano de atividades:

Ao longo do estágio o aluno irá interagir com as atividades das áreas indicadas, pretendendo-se que adquira conhecimentos e que consiga executar os procedimentos. Desta forma, no final do estágio deverá ter adquirido autonomia na maioria das tarefas indicadas.

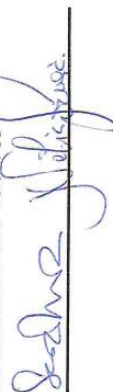
Elaboração de documentos <i>major</i>		Assinalar com x
Desenvolvimento e/ou revisão de protocolos		X
Desenvolvimento de outros documentos <i>major</i> : sinopse do protocolo e consentimento informado		X
Coordenação de Estudos		
Acompanhamento diário das equipas de investigação		X
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio		X
Completar CRFs		X
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso		X
Acompanhamento de Visitas de exequibilidade		X
Acompanhamento de Visitas de início		X
Acompanhamento de Visitas de monitorização		X
Acompanhamento de Visitas de encerramento		X
Reuniões com Promotores		X
Organizar e manter atualizados os ISF		X
Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração e Comissão de Ética do centro de ensaio		X
Acompanhamento do recrutamento		X
Gestão de amostras biológicas		X

Data: 31 de Outubro de 2019

Assinatura do Aluno



Assinaturas dos Tutores



Anexo B – Declaração da Entidade Acolhedora



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos, declara-se que o aluno **Tiago José Ferreira dos Reis Souto** realizou um estágio curricular na NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU), mais concretamente com a Equipa residente no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, onde desenvolveu atividades de Coordenação de Estudos Clínicos. O estágio decorreu entre o dia 23 de Setembro de 2019 até ao dia 9 de Março de 2020, perfazendo um total de 568 horas.

Data: 18 de Fevereiro de 2021

Coordenação da NOVA CRU

Prof.ª Doutora Nélia Gouveia

Anexo C – Pareceres das Orientadoras



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "Relatório de Estágio: Coordenação de Estudos Clínicos no centro Hospitalar de Lisboa Ocidental", realizado pelo aluno Tiago José Ferreira dos Reis Souto, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

A Orientadora

Doutora Sara Maia

Técnica Superior com Doutoramento da Faculdade de Ciências Médicas da UNL

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2021



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "Relatório de Estágio: Coordenação de Estudos Clínicos no centro Hospitalar de Lisboa Ocidental", realizado pelo aluno Tiago José Ferreira dos Reis Souto, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

A Orientadora

Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL
Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Lisboa, 26 de Fevereiro de 2021